



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**KLİNİğİMİZDE 2021-2025 YILLARI ARASINDA YAPILAN BİRİNCİ
VE İKİNCİ TRİMESTER SERUM BİYOKİMYASAL HORMON
BELİRTEÇLERİNİN PERİNATAL SONUÇLARI ÖNGÖRMEDE
ETKİNLİğİ**

**DR. EZGİ AYAZ
(UZMANLIK TEZİ)**

İSTANBUL – 2025



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**KLİNİğİMİZDE 2021-2025 YILLARI ARASINDA YAPILAN BİRİNCİ
VE İKİNCİ TRİMESTER SERUM BİYOKİMYASAL HORMON
BELİRTEÇLERİNİN PERİNATAL SONUÇLARI ÖNGÖRMEDE
ETKİNLİğİ**

**DR. EZGİ AYAZ
(UZMANLIK TEZİ)**

**TEZ DANIşMANI
PROF.DR. PAşA ULUğ**

İSTANBUL – 2025

ÖNSÖZ

Kadın hastalıkları ve doğum ihtisasım sırasında, bizleri yanına alarak, bilgi ve deneyimlerini paylaşıp yetişmemi sağlayan saygıdeğer Prof. Dr. Ali ÇETİN, Doç. Dr. Numan Çim ve Doç. Dr. Filiz Y. GÜLEROĞLU hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çok geç tanıdığım ama ömür boyu yanından ayrılmayacağımı bildiğim; her zaman farklı bakış açılarıyla ufkumu açan, klinik bilgi ve tecrübelerini hayranlıkla izlediğim; aynı zamanda tez danışmanım olduğu için çok şanslı hissetmemi sağlayan, bu süreçte beni hiç yalnız bırakmayan Prof. Dr. Paşa ULUĞ hocama saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimimin her basamağında yanımda olan; bilgi, beceri ve tecrübelerini benimle paylaşan uzmanlarımıza teşekkür ederim.

Kliniğimizde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, türlü zorluklara ve gözyaşlarına rağmen birbirimize verdiğimiz destekle ilerlememi sağlayan asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Ekip çalışmasının önemini ve güzelliğini net bir şekilde anladığım, her daim yardımlarını esirgemeyen ebelerimize, hemşirelerimize ve yardımcı sağlık personellerimize teşekkür ederim.

Tez sürecimde yanımda olan, sabır ve desteğini esirgemeyen Dr. Ardıl AKINTÜRK'e çok teşekkür ederim.

Hayatta hiçbir şeye değişmeyeceğim; her şart ve koşulda yanımda olan, her kararımı destekleyen, bugünleri yaşamamda gösterdikleri fedakarlık ve emeklerini hiçbir zaman unutmayacağım, haklarını ödeyemeyeceğim canım annem Metanet AYAZ, canım babam Bahattin AYAZ ve tez sürecimde teknik destekleriyle de yanımda olan canım kardeşim İlker Büşah AYAZ'a çok teşekkür ederim.

Dr. Ezgi AYAZ

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	v
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 GEBELİKTE TARAMA TESTLERİNİN AMACI VE ÖNEMİ	3
2.2 BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİ	4
2.2.1 Gebelikle İlişkili Plazma Proteini A (PAPP-A)	5
2.2.2 HCG (Human Koryonik Gonadotropin)	6
2.2.3 Fetal Ense Saydamlığı (Nuchal Translucency - NT) Ölçümü	7
2.3 İKİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTLERİ	8
2.3.1 Alfa-Fetoprotein (AFP)	9
2.3.2 Unkonjuge Estriol (uE3)	10
2.3.3 İnhibin A	11
2.4 SERUM BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN PERİNATAL SONUÇLARLA İLİŞKİSİ	12
2.5 GEBELİKTE SIK GÖRÜLEN PERİNATAL SORUNLAR	13
2.5.1 Preeklampsi	14
2.5.2 Gestasyonel Hipertansiyon	17
2.5.3 İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGR)	18
2.5.4 Preterm Doğum	20
2.5.5 Düşük Doğum Ağırlığı (DDA)	21
2.5.6 İntrauterin Fetal Ölüm (IUFD)	22
2.5.7 Yenidoğan Yoğun Bakım (NICU) Yatışı	22
3. MATERYAL VE METOD	24
3.1 MATERYAL	24
3.2 METOD	24
3.2.1 Serum Biyokimyasal Testlerin Ölçümü	25
3.2.2 İstatistiksel Analiz	25

4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ	55
KAYNAKÇA.....	59



KISALTMALAR

- PAPP-A:** Gebelikle İlişkili Plazma Protein – A
- hCG:** Human Koryonik Gonadotropin
- AFP:** Alfa Fetoprotein
- uE3:** Unkonjuge Östriol
- IUGR:** İntrauterin Gelişme Geriliği
- NT:** Ense Kalınlığı – Nuchal Translucency
- MoM:** Multiple Of Median
- CRL:** Crown-rump Lenght, Baş-Popo Mesafesi
- FMF:** Fetal Medicine Foundation
- IUFD:** İntrauterin Fetal Ölüm
- DDA:** Düşük Doğum Ağırlığı
- NICU:** Neonatal Yoğunbakım İhtiyacı
- OR:** Odds Ratio (Olasılık oranı)
- aOR:** Adjusted Odds Ratio (Düzeltilmiş olasılık oranı)
- PPV:** Pozitif Öngörü Değeri
- GA:** Güven Aralığı
- AUC:** Area under ROC curve (Eğri altında kalan alan)

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Serum Biyokimyasal Parametrelerin Eşik Değerleri (77,78,79).....	13
Tablo 2. Preeklampside hedef organ hasarı.....	15
En az 4 saat arayla, en az 2 kez ölçülen sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg ve aşağıdaki bulgulardan 1 veya daha fazlasının yeni başlaması	15
Tablo 3. Çalışma grubunun demografik ve obstetrik temel verileri (Ort $\pm$ SS ve Medyan [min–maks]).....	26
Tablo 4. Çalışma grubunda doğum tipi, operasyon öyküsü ve uygulanan tarama testi dağılımları	27
Tablo 5. Birinci ve ikinci trimester tarama testlerine ait serum biyokimyasal parametreler (Ort $\pm$ SS ve Medyan [min–maks]).....	28
Tablo 6. Sağlıklı ve Olumsuz Perinatal Sonuçlu Gebelerde Demografik–Obstetrik Özelliklerin Karşılaştırılması	34
Tablo 7. Tarama Testi Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması	36
Veriler ortalama $\pm$ SD ve Medyan (min-max) olarak verildi. p: Mann-Whitney U testi.	36
Tablo 9. İkinci trimester üçlü test biyobelirteçlerinin belirlenmiş eşik değerlerine göre Sağlıklı ve Olumsuz Perinatal Sonuçlu gebelerde dağılımı.....	38
Tablo 10. Olumsuz Perinatal Sonuç Grubunda Birinci Trimester İkili Test Parametrelerinin Tanısal Alt Gruplara Göre Dağılımı.....	39
Tablo 11. Olumsuz Perinatal Sonuç Grubunda İkinci Trimester Üçlü Test Parametrelerinin Tanısal Alt Gruplara Göre Dağılımı.....	41
Tablo 12. Hasta grubunda PAPP-A $< 0,60$ MoM saptanan olguların tanısal alt kategorilere göre dağılımı	43
Tablo 13. Hasta grubunda hCG $> 2,0$ MoM saptanan 25 olgunun tanısal alt kategorilere göre dağılımı	44
Tablo 14. Hasta grubunda AFP $> 2,5$ MoM saptanan 5 olgunun tanısal alt kategorilere göre dağılımı	45
Tablo 15. Hasta grubunda AFP $< 0,70$ MoM saptanan 18 olgunun tanısal alt kategorilere göre dağılımı	46
Tablo 16. Hasta grubunda uE3 $< 0,75$ MoM saptanan 72 olgunun tanısal alt kategorilere göre dağılımı	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sağlıklı ve olumsuz perinatal sonuçlu gebelerde ortalama yaşların karşılaştırılması.....	29
Şekil 2. Sağlıklı ve olumsuz perinatal sonuçlu gebelerde ortalama gravida değerlerinin karşılaştırılması.....	30
Şekil 3. Sağlıklı ve olumsuz perinatal sonuçlu gebelerde ortalama parite değerlerinin karşılaştırılması	30
Şekil 4. Sağlıklı ve olumsuz perinatal sonuçlu gebelerde ortalama doğum ağırlığı karşılaştırması	31
Şekil 5. Sağlıklı ve olumsuz perinatal sonuçlu yenidoğanlarda 1. dakika APGAR skorlarının karşılaştırılması.....	31
Şekil 6. Sağlıklı ve olumsuz perinatal sonuçlu yenidoğanlarda 5. dakika APGAR skorlarının karşılaştırılması.....	32
Şekil 7. Sağlıklı ve olumsuz perinatal sonuçlu gebelerde doğum tipi dağılımları.....	33
Şekil 8. İkinci trimesterde ölçülen AFP (MoM) ortalamalarının Sağlıklı ve Olumsuz Perinatal Sonuç (Hasta) grupları arasında karşılaştırılması	35
Şekil 9. Olumsuz perinatal sonuç grubunda tanısal alt kategorilere göre hCG (MoM) ortalamaları	42

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amaçlanan, kliniğimizde 2021–2025 yılları arasında izlenen ve takip edilen gebelik olgularında birinci ve ikinci trimesterde gerçekleştirilen tarama testlerinden elde edilen serum biyokimyasal belirteç düzeylerinin; preeklampsi, IUGR, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve gestasyonel hipertansiyon gibi olumsuz perinatal sonlanımlarla olan ilişkisini incelemektir. Elde edilecek bulguların, gebelik takip sürecinde yüksek risk taşıyan olguların erken dönemde tanımlanmasına katkı sunması hedeflenmektedir.

Materyal ve Metot: Bu araştırma, SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’nde Ocak 2021 – Mayıs 2025 tarihleri arasında antenatal takibi yapılan gebelerin retrospektif dosya taraması ile gerçekleştirilen kesitsel, gözlemsel bir araştırmadır. Dosya taramasında 773 olgu örnekleme dâhil edilmiştir. Olgular, serum biyokimyasal tarama testleri ve perinatal sonuçları temel alınarak “Sağlıklı” (n = 387) ve “Hasta” (en az bir olumsuz perinatal sonlanım saptanan; n = 386) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Çalışmaya alınan tüm kadınların demografik özellikleri (yaş, boy, kilo, VKİ, gravida, parite, doğum haftası), laboratuvar kayıtları, gebelikte meydana gelen obstetrik sorunları, ek hastalık, ilaç kullanım öyküsü, sigara-alkol kullanım öyküsü, operasyon öyküsü incelendi. Yenidoğanın ağırlığı, 1 ve 5.dakikalarda apgar skoru kaydedildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak karşılaştırılarak değerlendirildi.

Bulgular: PAPP-A düzeyleri, sağlıklı ve olumsuz perinatal sonuçlu gebelikler arasında anlamlı fark göstermemiştir ($p = 0.252$); <0.60 MoM eşik değeri altında olguların oranı hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.363$). İlk trimester serbest β -hCG düzeyleri, gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir ($p = 0.134$); bu belirtecin tek başına öngörü değeri sınırlı bulunmuştur. İkinci trimester AFP düzeyleri, olumsuz perinatal sonuçlu gebeliklerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Özellikle AFP > 2.5 MoM olan olguların %80’inde preeklampsi, IUGR veya gestasyonel hipertansiyon gelişmiştir. İkinci trimester hCG düzeyleri, genel grup karşılaştırmasında sınırda anlamlılık göstermiştir ($p = 0.085$); ancak preeklampsi alt grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p = 0.035$). Unkonjuge estriol (uE3) düzeyleri, olumsuz perinatal

sonuçlarla anlamlı ilişki göstermemiştir ($p = 0.309$); $uE3 < 0.75$ MoM olan olguların oranı gruplar arasında benzer bulunmuştur. Olumsuz perinatal sonuç grubunda, anne yaşı ortalaması daha yüksek, gravida ve parite ortalamaları ise anlamlı olarak daha düşüktür ($p < 0.05$). Doğum ağırlığı ve Apgar skorları, olumsuz sonuç grubunda anlamlı derecede daha düşüktür (doğum kilosu farkı ~ 500 gram; $p < 0.001$). Sezaryen oranı, olumsuz sonuç grubunda anlamlı düzeyde daha yüksektir (%81,1 vs. %44,7; $p < 0.001$). AFP ve hCG yüksekliği, alt tanısıl gruplar içinde özellikle preeklampsi ve IUGR olgularında daha sık saptanmıştır. PAPP-A ve $uE3$ gibi belirteçlerin, bu çalışmada perinatal sonuçlar açısından prediktif değeri sınırlı bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada elde edilen bulgular; ikinci trimester AFP yüksekliği ve hCG artışının, preeklampsi ve IUGR gibi perinatal komplikasyonlar açısından anlamlı biyokimyasal göstergeler olabileceğini ortaya koymaktadır. Buna karşılık, ilk trimester PAPP-A ve serbest β -hCG düzeyleri ile estriol düşüklüğünün bu çalışmada anlamlı bir öngörü değeri bulunamamıştır. Elde edilen veriler, klinik izlemin sadece anöploidi taramasıyla sınırlı kalmaması; aynı zamanda plasental fonksiyonların izlenmesinde biyobelirteçlerin kullanılması gerektiğine işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Maternal serum tarama testleri, Olumsuz perinatal sonuçlar, Preeklampsi, PAPP-A, BHCG, AFP, MoM eşik değerleri

ABSTRACT

Aim: The present study aims to investigate the relationship between first- and second-trimester maternal serum screening biomarkers and adverse perinatal outcomes—specifically pre-eclampsia, intrauterine growth restriction (IUGR), preterm birth, low birth-weight, and gestational hypertension—in pregnancies managed at our clinic between 2021 and 2025. The ultimate goal is to generate evidence that will help identify high-risk pregnancies earlier in routine antenatal care.

Methods: This cross-sectional, observational study was conducted at the University of Health Sciences (USB) Haseki Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology. Medical records of pregnancies followed antenatally between January 2021 and May 2025 were reviewed retrospectively.

A total of 773 singleton pregnancies met the inclusion criteria. Based on maternal serum screening results and perinatal outcomes, cases were categorized into:

“Healthy” group – no adverse perinatal outcome (n = 387)

“Adverse-outcome” group – at least one adverse perinatal event such as pre-eclampsia, IUGR, preterm birth, low birth-weight, or gestational hypertension (n = 386)

For every woman, the following data were extracted:

Demographic and obstetric variables: maternal age, height, weight, body-mass index (BMI), gravida, parity, and gestational week at delivery

Laboratory findings: first- and second-trimester serum screening biomarkers (NT, PAPP-A, free β -hCG, total β -hCG, AFP, uE3, inhibin-A)

Pregnancy course: obstetric complications, co-morbid illnesses, medication use, smoking/alcohol status, prior surgical history

Neonatal parameters: birth-weight, 1- and 5-minute Apgar scores

All variables were statistically compared between the two groups to evaluate associations between biomarker levels and adverse perinatal outcomes.

Results: PAPP-A levels showed no statistically significant difference between pregnancies with favourable outcomes and those with adverse perinatal outcomes ($p = 0.252$). Although the proportion of cases below the 0.60 MoM threshold was higher in the adverse-outcome group, this increase did not reach statistical significance ($p = 0.363$).

First-trimester free β -hCG concentrations were likewise similar across the two groups ($p = 0.134$), indicating that this marker has limited predictive power when considered in isolation.

In contrast, second-trimester AFP values were significantly higher in pregnancies that later developed complications ($p < 0.001$). Notably, 80 % of women with AFP > 2.5 MoM went on to develop pre-eclampsia, intra-uterine growth restriction (IUGR) or gestational hypertension.

HCG measured in the second trimester showed a borderline inter-group difference ($p = 0.085$); however, within the pre-eclampsia subgroup the elevation was significant ($p = 0.035$), supporting the link between placental hypoxia and heightened hCG release. Unconjugated estriol (uE3) did not differ meaningfully between groups ($p = 0.309$); the proportion of pregnancies with uE3 < 0.75 MoM was virtually identical, underscoring the limited stand-alone value of this biomarker.

Women in the adverse-outcome cohort were, on average, older, with significantly lower gravida and parity counts ($p < 0.05$). Their neonates weighed roughly 500 g less at birth, and had significantly lower 1- and 5-minute Apgar scores (all $p < 0.001$). The caesarean-section rate was also markedly higher in this group (81.1 % vs 44.7 %; $p < 0.001$).

Elevations of AFP and β -hCG were concentrated largely among cases of pre-eclampsia, IUGR and gestational hypertension, whereas PAPP-A and uE3 offered little discriminatory value across specific diagnostic sub-categories.

Conclusion: The findings of this study indicate that elevated second-trimester AFP and increased hCG are meaningful biochemical indicators of perinatal complications such as pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction (IUGR). In contrast, first-trimester PAPP-A and hCG levels, as well as low unconjugated estriol, did not show significant predictive value in this cohort. Overall, the results suggest that antenatal surveillance should extend beyond aneuploidy screening and incorporate placental-function biomarkers into routine maternal–fetal assessment.

Key words: Maternal serum screening tests, Adverse pregnancy outcomes, Preeclampsia, PAPP-A, BHCG, AFP, cut-off values

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Perinatal morbidite ve mortalite, gebelik sürecinde izlem gerektiren en önemli alanlardan biridir. Anne ve fetüsün sağlığını tehdit eden durumların erken tanımlanması, gebelik takibinin niteliğini doğrudan etkilemektedir (1). Bu doğrultuda, özellikle gebeliğin ilk dönemlerinde uygulanan tarama testlerinin yalnızca kromozomal anomalileri değil, aynı zamanda plasental işlev bozukluklarıyla ilişkili sorunları da öngörmede değerli bilgiler sağladığı bildirilmektedir (2).

Gebeliğin erken dönemlerinde uygulanan tarama testlerinde değerlendirilen bazı biyokimyasal parametreler, plasental fonksiyonlar hakkında dolaylı bilgi sunar. İlk trimesterde ölçülen gebelik ile ilişkili plazma proteini A (PAPP-A) ve serbest β -hCG ile ikinci trimesterde analiz edilen alfa-fetoprotein (AFP), unkonjuge estriol (uE3) bu belirteçler arasında yer almaktadır (3). Söz konusu belirteçlerdeki değer sapmaları; intrauterin gelişme geriliği (IUGR), preeklampsi, gebeliğe bağlı hipertansiyon, erken doğum ve intrauterin fetal kayıplar gibi istenmeyen perinatal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (4).

Yapılan pek çok çalışma ile, düşük PAPP-A düzeylerinin preeklampsi, IUGR ve erken doğum gibi olumsuz gebelik sonuçlarıyla anlamlı düzeyde ilişkili olduğu ortaya konmuştur (1,5,6). Benzer şekilde, hCG düzeylerinin normal referans aralıklarının dışına çıkmasının, yalnızca kromozomal anomalilerle değil, aynı zamanda normal karyotipli olgularda da kötü obstetrik sonuçlarla bağlantılı olabileceği bildirilmektedir (2,4). Üçlü testte yer alan AFP düzeylerinin de, özellikle preeklampsi ve erken doğum açısından önemli risk göstergeleri olabileceği belirtilmektedir (4,7,8). Bazı çalışmalarda AFP/PAPP-A oranının, her bir belirteçten bağımsız olarak plasental yetersizlikle ilişkili obstetrik sonuçları daha iyi öngördüğü rapor edilmiştir (9).

Bu biyokimyasal belirteçlerin klinik kullanım açısından değer kazanması, yalnızca kendi düzeylerine değil; aynı zamanda maternal yaş, vücut kitle indeksi ve önceki obstetrik öykü gibi eşlik eden risk faktörleriyle birlikte değerlendirilmesine bağlı olarak artmaktadır (6,10). Bu şekilde çok değişkenli analizler, riskli gebeliklerin

daha erken tespit edilmesine ve zamanında müdahale planlarının yapılmasına olanak sağlar. Ancak literatürde farklı merkezlerden elde edilen sonuçlar arasında uyumsuzluklar bulunmakta olup; bu nedenle her kurumun kendi hasta popülasyonuna ait verileri temel alan çalışmalar yapması bilimsel açıdan önemli görülmektedir (7,8).

Bu çalışmada amaçlanan, kliniğimizde 2021–2025 yılları arasında izlenen gebelik olgularında birinci ve ikinci trimesterde gerçekleştirilen tarama testlerinden elde edilen serum biyokimyasal belirteç düzeylerinin; preeklampsi, IUGR, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve gestasyonel hipertansiyon gibi perinatal sonuçlarla olan ilişkisini incelemektir. Elde edilecek bulguların, gebelik takip sürecinde yüksek risk taşıyan olguların erken dönemde tanımlanmasına katkı sunması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 GEBELİKTE TARAMA TESTLERİNİN AMACI VE ÖNEMİ

Gebelik dönemi, anne ve fetus açısından önemli fizyolojik adaptasyonların gerçekleştiği ve çeşitli olumsuz obstetrik durumların gelişebileceği dinamik bir süreçtir. Bu sürecin sağlıklı bir şekilde ilerleyebilmesi adına yapılan taramalar, yalnızca fetal kromozomal anomalilerin saptanması için değil, aynı zamanda gebeliğin ileri evrelerinde ortaya çıkabilecek maternal veya perinatal problemlerin öngörülmesi açısından da önemli bir yer tutmaktadır (11). Noninvaziv olmaları, yaygın kullanılabilirlikleri ve belirli biyokimyasal belirteçlerin plasental fonksiyonlarla doğrudan ilişkili olması nedeniyle bu testler, obstetrik klinik pratiğin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir (12).

Birinci trimesterde yapılan kombine test, ense kalınlığı (NT) ölçümünün yanı sıra serbest β -hCG ve PAPP-A düzeylerini içererek fetal anöploidi riskinin belirlenmesinde kullanılır. Bu testin temel amacı kromozomal anomalilerin erken dönemde taranması olsa da, içerdiği parametrelerin bazı istenmeyen perinatal sonuçlarla da ilişkili olabileceği yönünde bulgular mevcuttur ve bu durum testin klinik değerini artırmaktadır (13). Öte yandan, ikinci trimesterde uygulanan üçlü veya dördü tarama testleri; AFP, inhibin A ve uE3 düzeylerinin analiz edilmesi yoluyla yalnızca genetik bozukluklara değil, aynı zamanda çeşitli obstetrik risklere dair erken uyarı sağlayabilmektedir (14).

Özetle, gebelik sürecinde uygulanan tarama testlerinin amacı yalnızca anöploidi riskini belirlemekle sınırlı değildir; bu testlerde yer alan biyobelirteçlerin aynı zamanda plasental yetersizlik ve ilişkili obstetrik sonuçlar açısından da erken dönemde ipuçları sunması, onları perinatal risk değerlendirmesinde değerli bir araç haline getirmektedir (15).

MoM (Multiple of Median) Değeri: Gebelikte fetal ya da plasental kaynaklı biyokimyasal belirteçlerin düzeyleri, gebelik haftasına bağlı olarak doğal bir değişkenlik gösterir. Bu nedenle, bu parametreler için sabit bir referans aralığı

belirlemek genellikle mümkün değildir. Gebelik haftasına bağlı varyasyonu dengelemek ve ölçümleri standardize edebilmek amacıyla, birçok merkezde bu değerler medyanın katı yani MoM şeklinde ifade edilir. MoM, belirli bir gebelik haftasında elde edilen ölçümün, aynı haftadaki sağlıklı bireylerden oluşan populasyonun medyan değerine oranlanmasıyla elde edilir. MoM değeri 1 olduğunda sonuç normal kabul edilirken, 2'nin üzerindeki değerler yüksek, 0.5'in altındaki değerler ise düşük kabul edilmektedir.

2.2 BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİ

Birinci trimester tarama testi, gebeliğin 11. ve 14. haftaları arasında uygulanan, invaziv olmayan bir yöntem olup, hem kromozomal anomali riskini hem de belirli obstetrik durumları değerlendirmek amacıyla kullanılır. Test kapsamında, maternal serumdan elde edilen PAPP-A ve serbest β -hCG düzeyleri ile birlikte fetal ense saydamlığı (nuchal translucency, NT) ölçümü yapılır (16). Bu parametreler, annenin yaşı ve gebelik haftasıyla birlikte değerlendirilerek, Down sendromu (Trizomi 21) başta olmak üzere trizomi 18 ve trizomi 13 gibi anomaliler için risk hesaplamasına olanak tanır (17).

Kombine testin klinik değeri yalnızca genetik tarama ile sınırlı değildir. İçerdiği biyokimyasal belirteçlerin plasental fonksiyonlarla yakın ilişkisi sayesinde, test preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, erken doğum eylemi, düşük doğum ağırlığı ve hatta intrauterin fetal ölüm gibi perinatal sonuçları da öngörmeye katkı sağlar (18,19). Bu yönüyle test, hem obstetrik hem genetik açıdan erken risk belirleme amacı taşır.

Testin önemli avantajları arasında, erken gebelik haftalarında uygulanabilir olması, yüksek duyarlılık oranına sahip olması ve invaziv tanı yöntemlerine olan ihtiyacı azaltması yer alır. Özellikle Down sendromu açısından bakıldığında, kombine testin %85–90 oranında duyarlılığa ve %5'in altında yalancı pozitiflik oranına sahip olduğu bildirilmiştir (20). Bu özellikleriyle test, ileri tetkiklerin gerekliliğini erkenden belirlemede klinik karar sürecine önemli katkı sunar (20).

Bazı merkezlerde kombine testin duyarlılığını artırmak adına duktus venozus doppler ölçümü ve nazal kemik varlığı da değerlendirmeye dahil edilebilmektedir (16). Ancak bu ilave ölçümler, uygulayıcının deneyimi ve teknik donanım gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir (16).

Sonuç olarak, birinci trimester tarama testi, sadece genetik anomalilerin değerlendirilmesiyle sınırlı kalmayıp, aynı zamanda gebelikte karşılaşılabilecek önemli perinatal risklerin öngörülmesinde de etkili bir araçtır. Bu çok yönlü yaklaşımı sayesinde, günümüzde prenatal bakım protokollerinde temel bir yer edinmiştir (19,20).

2.2.1 Gebelikle İlişkili Plazma Proteini A (PAPP-A)

PAPP-A, ilk olarak 1974 yılında maternal serumda tanımlanmış, yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir. Başlangıçta yalnızca gebelikle ilişkili olduğu düşünülmüşse de, daha sonra yapılan çalışmalar PAPP-A'nın çeşitli hücre türleri tarafından, gebelik dışı durumlarda da sentezlenebildiğini göstermiştir. Özellikle vasküler düz kas hücreleri, foliküler hücreler, osteoblastlar ve bazı tümör hücrelerinde de PAPP-A ekspresyonu bildirilmiştir (21).

Moleküler olarak PAPP-A, yaklaşık 200–400 kDa ağırlığında olan, çinko-bağımlı bir metzincin sınıfı metalloproteinazdır ve dimerik yapıda bulunur. Aktif formu, özellikle insülin benzeri büyüme faktör bağlayıcı protein-4 (IGFBP-4)'ü hedef alarak, onu proteolitik olarak parçalar. Bu etki, IGF-I ve IGF-II'nin biyoyararlanımını artırır ve hücre proliferasyonu, farklılaşma ve doku büyümesini destekler. Bu özelliği ile plasental gelişim, trofoblast invazyonu ve vasküler yeniden yapılanma süreçlerinde kritik rol oynar (22,23).

Gebelikte PAPP-A'nın majör kaynağı, plasentadaki sinsityotrofoblast hücreleridir. Sağlıklı gebeliklerde, PAPP-A serum düzeyleri gebelik ilerledikçe artış gösterir. Ancak düşük düzeyde saptanması, plasental disfonksiyonu işaret edebilir ve çeşitli olumsuz gebelik sonuçlarının habercisi olabilir (24). Bu nedenle, PAPP-A düzeyi, yalnızca kromozomal anöploidiler açısından değil, aynı zamanda kötü obstetrik sonuçların öngörülmesi bakımından da önem taşımaktadır.

Klinik çalışmalarda, ilk trimesterde düşük PAPP-A düzeylerinin; preeklampsi, IUGR, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, spontan abortus ve intrauterin fetal ölüm gibi durumlarla anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir (25,26). Ayrıca, özellikle Trizomi 21 gibi bazı kromozomal anomalilerde de serum PAPP-A düzeylerinin belirgin şekilde düşük olduğu saptanmıştır (27). Bu nedenle PAPP-A, hem kombine testte yer alan temel bir bileşen olarak genetik taramada; hem de plasental işlevin değerlendirilmesinde kritik bir biyobelirteç olarak klinik kullanıma sahiptir.

2.2.2 HCG (Human Koryonik Gonadotropin)

HCG glikoprotein yapıda bir hormon olup, gebelikle birlikte maternal dolaşımda saptanan en erken biyobelirteçlerden biridir. hCG molekülü iki alt birimden oluşur: alfa ve beta. Alfa alt birimi, LH, FSH ve TSH gibi diğer glikoprotein hormonlarla benzerlik gösterirken; beta alt birimi (β -hCG) bu moleküle özgü yapıyı belirler ve ölçümlerde kullanılan spesifik parametredir (28).

hCG, gebeliğin erken döneminde trofoblast hücreleri tarafından sentezlenir ve embriyonun endometriuma tutunması ile birlikte hızla yükselir. Serumda ölçülebilen serbest β -hCG, total hCG'den farklı olarak molekülün tek başına dolaşımda bulunan beta alt birimidir ve birinci trimester tarama testinde spesifik olarak değerlendirilen formudur (29).

Normal fizyolojik koşullarda, serbest β -hCG düzeyleri gebeliğin 10. haftasına kadar yükselir, ardından plato yapar ve sonraki haftalarda kademeli olarak azalır. Bu hormonun temel rolleri arasında korpus luteumun devamlılığını sağlamak, progesteron üretimini desteklemek, immün tolerans oluşumunu sağlamak ve plasental gelişimi kolaylaştırmak yer alır (30).

Birinci trimester tarama testinde serbest β -hCG, maternal serumdan ölçülen ve Down sendromu gibi kromozomal anomalilerle ilişkili önemli bir biyokimyasal belirteçtir. Trizomi 21'de genellikle yüksek, Trizomi 18 ve 13 gibi diğer anomalilerde ise genellikle düşük seviyelerde saptanır (31). Bunun yanı sıra, yapılan çalışmalar serbest β -hCG düzeylerinin yalnızca anöploidilerle değil; aynı zamanda preeklampsi,

gestasyonel hipertansiyon, erken doğum gibi bazı perinatal sonuçlarla da ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (32,33).

Serbest β -hCG'nin klinik değeri; NT ölçümü ve PAPP-A düzeyleri ile birlikte değerlendirildiğinde daha da anlam kazanır. Bu parametrelerin bir arada kullanımı, yalnızca kromozomal anomalilerin saptanmasında değil, aynı zamanda plasental yetersizlikten kaynaklanabilecek olumsuz gebelik sonuçlarının tahmin edilmesinde de etkin bir yaklaşım sunar (34).

2.2.3 Fetal Ense Saydamlığı (Nuchal Translucency - NT) Ölçümü

NT, birinci trimesterde yapılan tarama testinin önemli bileşenlerinden biri olup, 11+0 ile 13+6 gebelik haftaları arasında ultrasonografi ile ölçülen bir parametredir. Bu ölçüm, fetal boynun arka kısmında, deri ile yumuşak doku arasında yer alan fizyolojik sıvı birikiminin kalınlığını ifade eder (35). Ölçüm, özellikle transabdominal ultrason ile gerçekleştirilir ve crown-rump length (CRL, baş-popo mesafesi) ölçümünün 45–84 mm arasında olduğu dönemde yapılmalıdır (36).

NT ölçümünün önemi, gebelikteki kromozomal anomalilerin erken dönemde saptanmasına katkı sunmasıdır. Özellikle Trizomi 21, Trizomi 18, Trizomi 13, Turner sendromu ve konjenital kalp hastalıkları gibi patolojilerde NT kalınlığının belirgin şekilde artmış olduğu gösterilmiştir (37,38). NT değeri arttıkça, anomalilere yönelik riskin de anlamlı biçimde yükseldiği bilinmektedir.

NT, tek başına tanı koydurucu olmasa da; PAPP-A ve serbest β -hCG gibi biyokimyasal parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde, anöploidi tarama duyarlılığını %85–90'a kadar yükseltmektedir (39). Bu nedenle NT, birinci trimester kombine testinin ultrasonografik ayağını oluşturur ve biyokimyasal testlerle birlikte kullanılması önerilmektedir.

Bununla birlikte, artmış NT değerlerinin yalnızca genetik anomalilerle değil, aynı zamanda kardiyak malformasyonlar, lenfatik drenaj bozuklukları, fetal anemi, fetal enfeksiyonlar ve bazı iskelet sistemi displazileri ile de ilişkili olabileceği bildirilmiştir (40,41). Bu nedenle NT artışı saptanan gebeliklerde, gebelik haftasına göre fetal eko ile ayrıntılı değerlendirme yapılması klinik açıdan önemlidir.

Ölçümün doğru ve güvenilir olabilmesi için, NT değerlendirmesinin FMF (Fetal Medicine Foundation) gibi uluslararası geçerli kurallara göre yapılması, ölçüm sırasında fetusun orta hat düzleminde olan planda ve nötral pozisyonda olması gereklidir (35). Bu kurallara uyulmadığı takdirde hem yanlış pozitif sonuç oranı artabilir hem de gerçek riskler gözden kaçabilir.

2.3 İKİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTLERİ

İkinci trimester tarama testleri, gebeliğin 15–22. haftaları arasında uygulanan ve başta Trizomi 21 olmak üzere, belirli kromozomal anomalilerin ve nöral tüp defektlerinin öngörülmesinde kullanılan biyokimyasal değerlendirme yöntemleridir. Bu testler, maternal serumda ölçülen bazı hormon ve protein düzeylerine dayanır ve genellikle üçlü test ya da dördü test formatında uygulanır (42).

Üçlü test, AFP, hCG ve uE3 düzeylerinin ölçümünü içerirken; dördü test bu parametrelere ek olarak inhibin A ölçümünü de kapsar (43). Test sonuçları, maternal yaş, gebelik haftası, vücut kitle indeksi, etnik köken ve diyabet varlığı gibi faktörler doğrultusunda değerlendirilerek, fetal anomali risk skorları hesaplanır.

Bu testlerin asıl amacı, özellikle Trizomi 21, Trizomi 18 gibi kromozomal anomaliler ve nöral tüp defekti (örneğin spina bifida, anensefali) riskinin belirlenmesidir. Örneğin, yüksek AFP düzeyi açık nöral tüp defekti ile ilişkilendirilirken; düşük AFP ve estriol düzeyleri ile birlikte artmış hCG ve inhibin A düzeyleri Trizomi 21 riskini düşündürür (44).

Ancak ikinci trimester testleri, yalnızca genetik tarama ile sınırlı değildir. Literatürde yapılan çalışmalarda, bu testlerde yer alan serum belirteçlerinin plasental fonksiyonlarla ilişkili olduğu ve bu sayede preeklampsi, IUGR, erken doğum ve perinatal morbidite/mortalite gibi olumsuz obstetrik sonuçların öngörülmesine katkı sağladığı bildirilmiştir (45,46). Bu nedenle testlerin kapsamı giderek genişlemekte ve obstetrik pratiğin vazgeçilmez bir parçası haline gelmektedir.

Dördü testin üçlü teste göre duyarlılığının daha yüksek olduğu ve yalancı pozitiflik oranlarını azaltabildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, ikinci trimester tarama testleri, gebeliğin daha ileri bir döneminde uygulanmaları nedeniyle bazı

lkelerde birinci trimester kombine testine kıyasla daha az tercih edilmeye başlanmıştır. Yine de, kombine testin yapılamadığı durumlarda veya daha fazla doğrulayıcı bilgiye ihtiyaç duyulduğunda ikinci trimester tarama testleri önemli bir alternatif oluşturmaktadır (47).

2.3.1 Alfa-Fetoprotein (AFP)

AFP; fetal karaciğer, yolk kesesi ve gastrointestinal sistem tarafından sentezlenen bir glikoprotein olup, fetal yaşamın erken dönemlerinde serum albüminine benzer şekilde yüksek konsantrasyonlarda dolaşır. Fizyolojik olarak fetal dolaşımda yoğun olarak bulunan AFP, amniyotik sıvıya ve oradan da maternal dolaşıma geçerek gebelikte maternal serumdan ölçülebilir hale gelir (48).

AFP, yaklaşık 70 kDa ağırlığında, tek zincirli bir glikoproteindir. Yapısal olarak, serum albüminine benzer bir proteindir ve bu nedenle “onkofetal albümin” olarak da adlandırılır. AFP, 591 amino asitten oluşan bir peptit zincirine sahiptir ve bu zincir üzerinde üç adet N-bağlantılı glikozilasyon bölgesi bulunur (49). Glikozilasyon sayesinde suda çözünür, taşınabilir ve maternal dolaşıma geçebilir hale gelir.

Yapısında bulunan hidrofobik bölgeler, AFP’nin lipofilik moleküllerle (örneğin steroid hormonlar, yağ asitleri) bağ kurmasına olanak tanır. Böylece AFP, fetal dolaşımda bu moleküllerin taşınmasına yardımcı olur (50).

AFP, ilk kez 1956’da tanımlanmış ve özellikle gebeliğin ikinci trimesterinde yapılan serum tarama testlerinde önemli bir biyobelirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır. 15–20. gebelik haftaları arasında yapılan ikinci trimester tarama testlerinde AFP düzeyi, başta nöral tüp defekti olmak üzere çeşitli fetal anomalilerin saptanmasında kritik rol oynamaktadır (51).

Yüksek maternal serum AFP düzeyleri genellikle açık nöral tüp defektleri (örneğin anensefali, spina bifida), ventral duvar defektleri (gastroşizis, omfalosel) ve ikiz gebelikler gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca yanlış hesaplanan gebelik haftası da serum AFP düzeylerini etkileyebileceğinden, testin doğru değerlendirilmesi için ultrasonografik yaş doğrulaması önerilmektedir (52).

Öte yandan, düşük AFP düzeyleri Trizomi 21 ve Trizomi 18 gibi kromozomal anomalilerle ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle üçlü ve dördlü tarama testlerinde AFP düzeyi, β -hCG ve estriol gibi diğer parametrelerle birlikte değerlendirilerek anomali riski hesaplanır (53).

Kromozomal anomalilerin ötesinde, AFP'nin son yıllarda plasental fonksiyon bozuklukları ile olan ilişkisi de dikkat çekmektedir. Düşük serum AFP düzeyleri; preeklampsi, IUGR ve düşük doğum ağırlığı gibi istenmeyen perinatal durumlarla bağlantılı bulunmuştur (54). Bu nedenle AFP, yalnızca fetal yapısal defektlerin değil, aynı zamanda gebelikteki olası olumsuz sonuçlanımların öngörülmesinde de önemli bir parametre haline gelmiştir.

2.3.2 Unkonjuge Estriol (uE3)

uE3, gebelik sırasında plasenta tarafından sentezlenen bir östrojen türevi olup, ikinci trimester tarama testlerinde değerlendirilen önemli biyokimyasal belirteçlerden biridir. uE3, fetüs ve plasenta arasında gerçekleşen kompleks bir biyosentetik yol aracılığıyla oluşur. Temel olarak fetal adrenal bezler ve karaciğer tarafından üretilen steroid prekürsörler, plasenta tarafından estriol formuna dönüştürülür ve anne dolaşımına geçerek ölçülebilir hale gelir (55).

Estriol, gebelik süresince dolaşımdaki en bol östrojen türüdür; ancak fizyolojik olarak aktivitesi estradiol ve estrona göre daha düşüktür. Gebeliğe özgü bir metabolit olması nedeniyle, özellikle fetal ve plasental fonksiyonların dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilir (56). uE3 düzeyleri gebelik ilerledikçe artar ve normal seyreden bir gebelikte düzeylerinde belirgin bir yükselme beklenir.

İkinci trimester tarama testinde estriol düzeyinin değerlendirilmesi, başta Trizomi 21 olmak üzere kromozomal anomaliler açısından önem taşır. Trizomi 21'de uE3 düzeyleri genellikle düşük saptanır. Bu nedenle üçlü ve dördlü test formüllerinde uE3 düzeyleri dikkate alınarak risk hesaplamaları yapılır (57,58).

Bununla birlikte, uE3 yalnızca anöploidi taramasında değil, aynı zamanda fetal gelişme geriliği, preeklampsi, fetal ölüm ve plasental yetmezlik gibi durumların erken öngörüsünde de potansiyel bir biyobelirteç olarak çalışmalarda yer bulmuştur (59).

uE3 düzeylerinin fizyolojik sınırların altında olması, fetal adrenal yetmezlik, konjenital adrenal hiperplazi, Smith-Lemli-Opitz sendromu gibi nadir durumlarda da saptanabilir ve detaylı incelemeyi gerektirir (60).

2.3.3 İnhibin A

İnhibin A, dimerik yapıda bir glikoprotein hormonu olup, TGF- β (transforming growth factor beta) süper ailesine aittir. Bu hormon, iki farklı alt birimden (alfa ve beta-A) oluşur ve özellikle plasenta, over ve hipofiz kaynaklı olarak sentezlenir. Gebelik sırasında en belirgin üretim yeri plasental sinsityotrofoblastlardır ve maternal dolaşımında ölçülebilir hale gelir (61).

İnhibin A'nın başlıca fizyolojik görevi, hipofizden folikül stimüle edici hormon (FSH) salınımını baskılamaktır. Ancak gebelikte, bu klasik rolünün ötesinde plasental gelişim, fetal büyüme regülasyonu ve inflamatuvar yanıtın modülasyonu gibi görevleri olduğu düşünülmektedir (62).

İnhibin A, ikinci trimesterde uygulanan dörtlü tarama testi içinde yer alan önemli biyobelirteçlerden biridir. Trizomi 21 olgularında maternal serumda inhibin A düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, dörtlü testin üçlüye kıyasla daha yüksek duyarlılığa ulaşmasında inhibin A katkı sağlar (63). Özellikle β -hCG ile birlikte değerlendirildiğinde, Trizomi 21 taramasında özgüllüğü artırdığı bilinmektedir (64).

Kromozomal anomalilerin ötesinde, İnhibin A düzeyleri son yıllarda plasental disfonksiyon ile ilişkilendirilmiş ve bu doğrultuda preeklampsi, IUGR, preterm doğum ve intrauterin fetal ölüm gibi olumsuz perinatal sonuçların öngörüsünde de potansiyel bir biyobelirteç olarak öne çıkmıştır (65,66). Yüksek inhibin A düzeylerinin, plasental inflamasyon ve oksidatif stres yanıtı ile de bağlantılı olabileceği düşünülmektedir (67).

Bu bağlamda, inhibin A hem genetik tarama testleri hem de gebeliğin gidişatını değerlendirmede çok yönlü bir gösterge olarak obstetrik pratikte önem kazanmıştır.

2.4 SERUM BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN PERİNATAL SONUÇLARLA İLİŞKİSİ

Gebelikte kullanılan serum biyokimyasal belirteçler, yalnızca fetal kromozomal anomali taramasında değil, aynı zamanda perinatal morbidite ve mortaliteyi öngörmeye de önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle PAPP-A, hCG, AFP, uE3 ve inhibin A gibi parametrelerin gebeliğin erken dönemlerinde ölçülmesiyle, çeşitli maternal ve fetal olumsuz sonuçlara dair risk tahmini yapılabilmektedir (68).

Düşük PAPP-A düzeyleri, özellikle preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği ve erken doğum riskinin artışıyla ilişkilendirilmiştir. Plasental invazyonun ve trofoblast gelişiminin bozulduğu durumlarda PAPP-A sentezi azalabilir ve bu da perinatal sonuçları olumsuz etkileyebilir (69,70).

HCG, kromozomal anomali taramasında temel parametrelerden biri olmakla birlikte, aşırı artışı veya belirgin düşüklüğü plasental disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir. Artmış hCG düzeylerinin preeklampsi ve düşük doğum ağırlığı riskiyle bağlantılı olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (71).

AFP düzeylerinin hem artışı hem de azalması klinik açıdan anlam taşır. Yüksek AFP düzeyleri, açık nöral tüp defektleriyle ilişkilidir; ancak aynı zamanda plasenta dekolmanı, fetal ölüm, preterm doğum gibi durumların da habercisi olabilir. Düşük AFP düzeyleri ise Down sendromunun yanı sıra, IUGR riskinin de arttığını gösterebilir (72,73).

uE3 düzeylerinin fizyolojik artışı gebelikte sağlıklı seyri yansıtırken, düşük düzeyler yalnızca anöploidilerle değil, aynı zamanda plasental yetmezlik, fetal distress, erken doğum ve fetal ölüm gibi durumlarla da ilişkilidir. Özellikle uE3 düzeyinin beklenenin çok altında olması fetal adrenal disfonksiyonun da bir işareti olabilir (74).

Inhibin A düzeyleri, plasental inflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Artmış inhibin A düzeylerinin, özellikle preeklampsi, IUGR, preterm doğum ve neonatal yoğunbakım ihtiyacı gibi olumsuz perinatal sonuçları açısından risk belirteci olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle inhibin A, hem genetik

tarama hem de kötü obstetrik sonuçların öngörüsü açısından çift yönlü değer taşır (75,76).

Bu bağlamda, biyokimyasal belirteçlerin yalnızca tarama testlerinde kullanılması değil, aynı zamanda klinik karar destek aracı olarak değerlendirilmesi; riskli gebeliklerin erken dönemde saptanmasına olanak sağlayarak anne-fetüs sağlığının korunmasına katkı sunmaktadır.

Tablo 1. Serum Biyokimyasal Parametrelerin Eşik Değerleri (77,78,79)

BELİRTEÇ (TRİMESTER)	OBSTETRİK RİSK EŞİĞİ (MOM)	ANEUPLOİDİ İLE TİPİK SAPMA*
NT (11-13 HF)	$\geq 3,5$ mm → kardiyak defekt, IUFD	↑ T21, T18, T13
PAPP-A (1. TM.)	$< 0,50-0,60$ → IUGR, erken preterm doğum	↓ T21, T18, T13
SERBEST B-HCG (1. TM.)	$\geq 2,0-2,5$ → Preeklampsi, PPROM	↑ T21 ↓ T18, T13
AFP (2. TM.)	$\geq 2,0$ (↑ IUGR) $< 0,70$	↓ T21; ↑ Açık nöral tüp defekti
HCG (2. TM.)	$\geq 2,0-2,5$ → Preeklampsi, GHT	↑ T21 ↓ T18
UE3 (2. TM.)	$< 0,75$ (↓ IUGR) $> 2,0$ (↑ LGA)	↓ T18, T13
İNHİBİN-A (2. TM.)	$\geq 2,0$ → Preeklampsi, Preterm doğum	↑ T21

* T21 = Trizomi 21 (Down), T18 = Trizomi 18 (Edwards), T13 = Trizomi 13 (Patau).

↑ = yüksek; ↓ = düşük.

2.5 GEBELİKTE SIK GÖRÜLEN PERİNATAL SORUNLAR

Gebelik süreci, fizyolojik sınırlar içerisinde ilerlediğinde hem anne hem de fetus için sağlıklı sonuçlar doğurur. Ancak bazı olgularda, çeşitli maternal, fetal veya plasental nedenlerle istenmeyen perinatal durumlar gelişebilir. Bu durum hem anne sağlığı hem de yenidoğan morbidite ve mortalitesi açısından ciddi riskler taşır (80).

Gebelikte karşılaşılan başlıca perinatal olumsuz durumlar arasında:

- ◆ Preeklampsi
- ◆ Gestasyonel hipertansiyon
- ◆ İntrauterin gelişme geriliği
- ◆ Preterm doğum
- ◆ Düşük doğum ağırlığı
- ◆ İntrauterin fetal ölüm (IUFD)
- ◆ Neonatal yoğun bakım ihtiyacı (NICU yatışı) yer almaktadır (81,82).

2.5.1 Preeklampsi

Daha önce normotansif bir hastada, gebeliğin 20. haftasından sonra veya doğum sonrasında, yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri veya yeni başlayan hipertansiyona ilaveten proteinürili veya proteinüri olmaksızın görülen hedef organ bozukluğunu ifade eder. Hastaların çoğunda proteinüri mevcuttur; ancak hipertansiyonu olan fakat proteinüri görülmeyen gebede, yeni başlayan hipertansiyona önemli hedef organ işlev bozukluğunun belirti veya semptomlarının (tablo 2’de verildiği gibi) eşlik etmesi durumunda tanının kesinleşeceğini vurgulamak gerekir (83,84,85).

Tablo 2. Preeklampside hedef organ hasarı.

En az 4 saat arayla, en az 2 kez ölçülen sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg ve aşağıdaki bulgulardan 1 veya daha fazlasının yeni başlaması

• 24 saatlik idrarda protein $\geq 0,3$ g veya rastgele alınmış bir idrar örneğinde protein/kreatinin oranı $\geq 0,3$ (30 mg/mmol) veya dipstick $\geq 2+$
• Trombosit < 100.000/mikroL
• Serum kreatinin $> 1,1$ mg/dL (97,2 mikromol/L) veya kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması (başka böbrek hastalığı olmaksızın)
• Karaciğer enzimlerinin laboratuvar için normal konsantrasyonların üst sınırının en az iki katına çıkması
• Akciğer ödemi
• Alternatif tanımlarla açıklanamayan yeni başlamış ve sürekli olan baş ağrısı ve normal ağrı kesici dozlarına yanıt vermeyen baş ağrısı izlenmesi
• Görsel belirtiler olması

Çeşitli patofizyolojik yollarla maternal ve fetal mortalite ve morbiditeye yol açan çeşitli preeklampsia alt tipleri mevcut olabilir (86).

En sık tanımlanan alt tipler erken başlangıçlı (< 34 gebelik haftası) ve geç başlangıçlıdır (≥ 34 gebelik haftası). Klinik özellikler örtüşür, ancak hastalık ve sonuç yelpazesi farklılık gösterir: Erken başlangıçlı hastalık, daha şiddetli plasental ve maternal/fetal klinik bulgularla ve buna bağlı olarak daha kötü maternal/fetal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (87,88).

Bu nedenle, iki fenotipin farklı kökenlere ve patofizyolojilere sahip olduğu varsayılmıştır. (87,89,90)

Diğer olası alt tipler arasında "HELLP sendromu", "gestasyonel hipertansiyon" ve "fetal büyüme kısıtlaması olan ve olmayan preeklampsia" bulunur. Bununla birlikte, bu farklılıklar hastalık sürecindeki biyolojik çeşitlilikle de açıklanabilir.

Kronik hipertansiyona eklenmiş preeklampsia, kronik hipertansiyonu olan bir hastada preeklampsia görüldüğünde teşhis edilir (gebelikten önce ortaya çıkan veya gebeliğin 20. haftasından önce en az iki kez mevcut olan veya doğumdan sonra 12 haftadan uzun süren hipertansiyon). Kronik hipertansiyonu olan bir hastada, özellikle

akut olarak kötüleşen veya dirençli hipertansiyon, yeni başlayan proteinüri veya proteinüride ani artış ve/veya gebeliğin 20. haftasından sonra veya doğumdan sonra belirgin yeni uç organ disfonksiyonu ile karakterizedir (91).

HELLP sendromu (Hemoliz , Karaciğer enzimlerinde yükselme Trombosit düşüklüğü) , hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombositopeninin baskın özellikler olduğu şiddetli özelliklere sahip bir preeklampsisi alt tipi gibi görünmektedir. Hipertansiyon, merkezi sinir sistemi işlev bozukluğu ve/veya böbrek işlev bozukluğu da görülebilir. Hastaların çoğunda, ancak hepsinde değil, hipertansiyon (%82-88, ancak bazı vakalarda kan basıncındaki artış başlangıçta hafif olabilir) ve/veya proteinüri (%86-100) vardır (92).

Eklampsisi, preeklampsili bir hastada, nöbete neden olabilecek başka nörolojik durumların yokluğunda tonik-klonik nöbetin ortaya çıkması anlamına gelir.

Hastalığın patogenezinde spiral arterlerin yeterli şekilde invazyon gerçekleştirememesi nedeniyle gelişen plasental hipoperfüzyon, iskemi ve endotel disfonksiyonu temel rol oynamaktadır. Bu durum, anti-anjiyojenik faktörlerin (sFlt-1, endoglin) artışı ve pro-anjiyojenik faktörlerin (PlGF) azalması ile karakterizedir (93).

Hastalığın hem anne (eklampsisi, HELLP sendromu, DIC) hem de fetus (intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum, IUFD) üzerinde ciddi sonuçları olabilir (94).

Preeklampsinin öngörülmesi amacıyla yapılan çalışmalarda, birinci ve ikinci trimesterde elde edilen bazı serum biyokimyasal belirteçlerin potansiyel prediktif değer taşıdığı gösterilmiştir. Gebeliğin erken döneminde ölçülen PAPP-A, trofoblastik invazyonu yansıttığı düşünülen glikoprotein yapısında bir belirteçtir. Düşük PAPP-A düzeylerinin preeklampsisi riskinde artışla ilişkili olduğu, çeşitli prospektif kohort çalışmalarda gösterilmiştir (95,96).

İkinci trimester serum belirteçlerinden AFP ve inhibin A'nın yüksek düzeyde saptanması, özellikle şiddetli preeklampsisi riskini öngörmede anlamlı bulunmuştur. Bu belirteçlerin, plasental disfonksiyonun ve hipoksik yanıtların erken biyokimyasal göstergeleri olabileceği düşünülmektedir (97,98).

Ayrıca bazı çalışmalarda hCG düzeylerinin de yüksek bulunmasının preeklampsisi gelişimiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (99).

Bu serum biyobelirteçleri, maternal yaş, vücut kitle indeksi ve obstetrik öykü gibi klinik risk faktörleriyle birlikte değerlendirildiğinde, preeklampsi gelişme riskinin öngörülmesinde daha etkin bir tahmin modeli oluşturulabilmektedir. Ancak bu belirteçlerin kesme değerleri ve prediktif değerleri, merkezler arası farklılıklar gösterebildiği için her kurumun kendi popülasyonuna özgü verilerle değerlendirme yapması gerekmektedir (100).

2.5.2 Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan, sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olmasıyla tanımlanan, proteinüri veya organ disfonksiyonu olmaksızın seyreden bir hipertansif bozukluktur (101).

Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde preeklampsiye dönüşebileceği ve fetal gelişim üzerine olumsuz etkiler oluşturabileceği için obstetrik açıdan yakın takip gerektiren önemli bir klinik durumdur (102).

Gestasyonel hipertansiyonun patofizyolojisinde, yetersiz trofoblast invazyonu ve plasental perfüzyon bozuklukları önemli rol oynar. Bu nedenle plasental fonksiyonla ilişkili serum biyobelirteçler, gestasyonel hipertansiyon gelişimini öngörmede potansiyel birer araç olabilir (103).

Özellikle ilk trimesterde düşük saptanan PAPP-A düzeylerinin, plasental disfonksiyona işaret etmesi nedeniyle gestasyonel hipertansiyon riskinin artmış olabileceği bildirilmiştir. Aynı şekilde ikinci trimesterde yüksek saptanan inhibin A ve AFP düzeyleri de hipertansif gebelik komplikasyonlarıyla ilişkili bulunmuştur (104,105).

Khan ve ark.'nın 2021 yılında yaptığı prospektif çalışmada, PAPP-A düzeyi 0.5 MoM'un altında olan gebeliklerde gestasyonel hipertansiyon gelişme oranının belirgin şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (106). Bu bulgular, erken gebelikte yapılan tarama testlerinin sadece fetal anomali taramasında değil, kötü obstetrik sonuçların önceden belirlenmesinde de değer taşıdığını göstermektedir.

2.5.3 İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGR)

Normal fetal büyüme, fetal genetik büyüme potansiyeli tarafından belirlenir ve maternal, fetal ve plasental faktörlerden etkilenir(107).

IUGR, bu üç faktörden herhangi birinin anormalliği nedeniyle genetik büyüme potansiyeline ulaşılamadığında ortaya çıkar. Gebeliklerin %10'una kadarında görülür ve perinatal morbidite ve mortaliteye önemli bir katkıda bulunur (108,109).

IUGR patolojik bir faktör (örneğin plasenta yetersizliği, aneuploidi, enfeksiyon, genetik sendrom) nedeniyle gebelik yaşına göre tahmini fetal ağırlık (EFW) veya karın çevresi (AC) <10. persentil olarak tanımlanır(110).

Uluslararası toplum kılavuzları arasında farklılıklar vardır ve bazıları AC eşiklerini <10 · veya ≤5 · persentil olarak tek başına tanı kriteri olarak dahil eder(111).

Şiddetli IUGR, EFW veya AC'nin gebelik yaşına göre <3 · persentilde olması olarak tanımlanır . Bu kategorideki fetüsler, doğumdaki gebelik yaşına bakılmaksızın perinatal morbidite ve mortalite açısından daha yüksek risk altındadır.

Erken başlangıçlı IUGR 32. gebelik haftasından önce tespit edilen gelişme geriliğini tanımlar (112). Genellikle anormal plasenta fonksiyonu ve erken fetal bozulma ile ilişkili olduğundan ve erken doğuma yol açtığından, FGR spektrumunun şiddetli ucunda kabul edilir. Erken başlangıçlı IUGR'lı gebelikler, preeklampsi ve perinatal morbidite ve mortalite açısından daha yüksek risk altındadır (113).

Tahmini fetal ağırlığın (EFW) veya abdominal çevrenin (AC) 3. persantilin altında olması ya da EFW/AC'nin 10. persantilin altına inmesi gerekir. – Bu küçüklüğe mutlaka en az bir patolojik umbilikal arter (UA) Doppler bulgusu eşlik etmelidir: UA pulsatilite indeksinin > 95. persantilde bulunması veya diyastolik akımın kaybolması/tersine dönmesi gibi.

Geç başlangıçlı IUGR , ≥32 gebelik haftasında tespit edilen gelişme geriliğini tanımlar (112). Daha yaygındır ve perinatal morbidite ve mortalite açısından daha

düşük risklerle ilişkilidir, ancak nörogelişim bozulabilir (114). Daha uzun gebelik, daha olumlu bilişsel sonuçlarla ilişkili görünmektedir.

EFW veya AC 10. persantilin altına düşer.
– Buna ek olarak serebro-plasental oranın (CPR: MCA PI/UA PI) 5. persantilin altında olması ya da UA PI'nin > 95. persantilde seyretmesi şarttır.

IUGR, çoğunlukla plasental yetmezliğe bağlıdır. Bu durum genellikle spiral arterlerin yetersiz trofoblastik invazyonu nedeniyle gelişen uteroplasental perfüzyon bozukluğu sonucu ortaya çıkar (115). Maternal hipertansif hastalıklar, trombofili, sigara kullanımı, enfeksiyonlar, kromozomal anomaliler ve multipl gebelikler de IUGR için risk faktörleridir. Doppler ultrasonografi ile umblikal arter, serebral arter ve duktus venozus akımlarının değerlendirilmesi, IUGR'nin tanı ve takibinde kritik öneme sahiptir.

IUGR'ye bağlı gelişen komplikasyonlar arasında preterm doğum, doğumda düşük Apgar skoru, hipoglisemi, hipotermi, hipoksemi, nörogelişimsel gerilik ve perinatal mortalite yer almaktadır (116). Ayrıca ileri yaşlarda kardiyometabolik hastalık riskini arttırabileceği yönünde veriler de mevcuttur.

Birinci trimesterde değerlendirilen PAPP-A düzeylerinin düşüklüğü, fetal plasental invazyonun yetersizliğiyle bağlantılı olduğundan, IUGR gelişimi açısından risk belirteci olarak değerlendirilmiştir (117). PAPP-A'nın düşük olması, özellikle erken başlayan, şiddetli IUGR ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca serbest β -hCG düzeyleri de bazı çalışmalarda fetal büyüme geriliği ile ilişkili bulunmuştur; ancak bu ilişkinin gücü PAPP-A'ya kıyasla daha zayıftır (118).

İkinci trimesterde uygulanan üçlü ve dörtlü testlerde değerlendirilen AFP ve inhibin A düzeylerinin artışı, plasental disfonksiyonun biyokimyasal işaretleri olarak yorumlanmakta ve IUGR ile ilişkilendirilmektedir (119). Özellikle yüksek AFP düzeyleri, fetal anomaliler dışında plasental kökenli problemlerle de ilişkilendirildiğinden, fetal gelişme geriliği açısından uyarıcı olabilir.

Bu belirteçlerin ölçümleri, MoM değerleri üzerinden yapılmakta ve gebelik haftasına göre normalize edilerek yorumlanmaktadır. IUGR'nin öngörülmesinde tek bir belirteç yeterli olmasa da, bu parametrelerin maternal risk faktörleriyle birlikte değerlendirilmesi, klinik karar süreçlerinde yardımcı olmaktadır (120).

2.5.4 Preterm Doğum

Preterm doğum, gebeliğin 37. haftasından önce gerçekleşen doğumlar olarak tanımlanır ve dünya genelinde neonatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Preterm doğumlar, spontan veya tıbbi nedenlerle indüklenmiş olarak iki gruba ayrılabilir. Spontan preterm doğumlar genellikle enfeksiyon, servikal yetmezlik, uterin distansiyon ya da erken membran rüptürü gibi nedenlerle ortaya çıkar. İatrojenik preterm doğumlar ise sıklıkla preeklampsi, IUGR veya plasental dekolman gibi maternal veya fetal endikasyonlara bağlı olarak planlanır (121).

Preterm doğumlar, yenidoğanda respiratuvar distres sendromu, intraventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit, sepsis, retinopati ve uzun vadede nörogelişimsel bozukluklar gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle preterm doğumun öngörülebilmesi ve erken müdahale planlanması oldukça önemlidir (122).

Gebeliğin erken dönemlerinde yapılan tarama testlerinde değerlendirilen serum biyokimyasal belirteçlerin, preterm doğum riskini öngörmeye yardımcı olabileceği bildirilmektedir. Birinci trimesterde düşük PAPP-A düzeylerinin preterm doğumla ilişkili olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Düşük PAPP-A, plasental gelişim yetersizliğini ve dolayısıyla uteroplazental perfüzyon bozukluğunu işaret ediyor olabilir (123).

İkinci trimesterdeki serum belirteçlerinden AFP, inhibin A ve hCG düzeylerinin yüksek olması, preterm doğum riskinde artışla ilişkilendirilmiştir. Bu belirteçlerin yüksek olması, sistemik inflamasyon, erken membran zayıflaması ya da plasental bozuklukların biyokimyasal göstergeleri olabilir. Özellikle AFP ve inhibin A'nın yüksek düzeyleri, plasental disfonksiyon ve zayıf maternal-fetal etkileşim açısından uyarıcı kabul edilmektedir (124,125).

Ancak bu biyobelirteçlerin klinik uygulamadaki kullanımı, tek başına prediktif değere sahip olmaktan ziyade, maternal risk faktörleri, obstetrik öykü ve ultrasonografik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde daha anlamlı hale gelmektedir. Preterm doğumun çok faktörlü yapısı nedeniyle, biyokimyasal belirteçler tek başlarına yeterli öngörü sağlamasa da, tarama algoritmalarında tamamlayıcı unsur olarak değerlendirilmektedir (126).

2.5.5 Düşük Doğum Ağırlığı (DDA)

DDA, yenidoğanın doğumda 2500 gramın altında bir ağırlığa sahip olması durumu olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), bu durumu neonatal mortalite ve morbiditenin önemli bir göstergesi olarak kabul etmektedir (127).

DDA, hem prematüriteyle hem de IUGR ile ilişkili olabilir. Doğum ağırlığının yetersiz olması, postnatal dönemde büyüme geriliği, nörogelişimsel bozukluklar ve metabolik sendrom gibi uzun vadeli komplikasyonların gelişme riskini artırmaktadır (128).

Birinci ve ikinci trimesterde uygulanan tarama testlerinde değerlendirilen bazı serum biyokimyasal belirteçlerin DDA ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Özellikle PAPP-A düzeyinin ilk trimesterde düşük saptanması, yetersiz trofoblastik invazyon ve bozulmuş plasental fonksiyonla ilişkili olup, bu durum fetal büyüme kısıtlılığına neden olabilmektedir (129). Aynı şekilde, ikinci trimesterde ölçülen AFP ve inhibin A düzeylerinde saptanan anormalliklerin de, fetal büyüme parametrelerini olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir (130).

Literatürde, düşük PAPP-A düzeylerinin doğum ağırlığında azalmayla ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Örneğin Dugoff ve ark.'nın yaptığı prospektif bir kohort çalışmada, PAPP-A <0.4 MoM olan gebeliklerde, düşük doğum ağırlığı riskinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (131).

Bu bağlamda, gebeliğin erken döneminde elde edilen biyokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesi, sadece kromozomal anomali risk tahminiyle sınırlı kalmayıp, perinatal öngörü açısından da klinik katkı sağlamaktadır.

2.5.6 Intrauterin Fetal Ölüm (IUFD)

IUFD, gebeliğin 20. haftasından sonra fetüsün anne karnında hayatını kaybetmesi olarak tanımlanır. Gebelikte en dramatik perinatal sonuçlardan biri olan IUFD, hem aile açısından psikososyal etkileri hem de sağlık sistemi üzerindeki yükü nedeniyle önemli bir obstetrik sorun oluşturmaktadır (132).

IUFD'nin etiyolojisi multifaktöriyel olup, plasental anomaliler, hipertansif hastalıklar, enfeksiyonlar, fetal malformasyonlar ve trombofilik durumlar en sık ilişkili nedenler arasında yer almaktadır (133).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, gebeliğin erken döneminde ölçülen bazı biyokimyasal belirteçlerin IUFD ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Özellikle birinci trimesterde düşük düzeyde saptanan PAPP-A ve serbest β -hCG'nin, trofoblastik invazyonun yetersizliğiyle ilişkili olduğu ve bu durumun ileri gebelik haftalarında fetal kayıplara zemin hazırlayabileceği ifade edilmiştir (134).

İkinci trimesterde AFP ve inhibin A gibi belirteçlerin yüksek düzeyleriyle IUFD arasında korelasyon bildiren çalışmalar da mevcuttur (135).

Örneğin, Spencer ve ark.'nın yaptığı geniş çaplı bir kohort çalışmada, PAPP-A <0.3 MoM olan gebeliklerde IUFD insidansının anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir (136). Aynı şekilde, AFP düzeyinin ≥ 2.5 MoM olduğu gebeliklerde IUFD riskinin yaklaşık iki katına çıktığı da raporlanmıştır (137). Bu nedenle, erken trimester tarama testlerinde saptanan anormal serum biyobelirteç düzeyleri, IUFD gibi ciddi perinatal komplikasyonları öngörmeye faydalı ipuçları sunabilir.

2.5.7 Yenidoğan Yoğun Bakım (NICU) Yatışı

Yenidoğanın doğum sonrası yoğun bakım ünitesine yatırılması; prematürite, solunum sıkıntısı sendromu, sepsis, hipoglisemi, düşük doğum ağırlığı gibi neonatal komplikasyonlara bağlı olarak gerekli olabilmektedir. NICU yatışı, hem yenidoğanın yaşam kalitesini etkileyen hem de sağlık sistemleri üzerinde önemli bir yük oluşturan ciddi bir perinatal sonuçtur (138).

NICU yatışını öngörebilecek maternal ve fetal risk faktörlerinin erken dönemde saptanması, hem obstetrik yönetimi şekillendirme hem de doğum sonrası hazırlıkları optimize etme açısından klinik değer taşır. Bu bağlamda, gebeliğin ilk ve ikinci trimesterinde uygulanan tarama testlerinde elde edilen bazı serum biyokimyasal belirteçlerin, NICU ihtiyacı ile ilişkilendirilebileceği gösterilmiştir (139).

Düşük PAPP-A düzeyleri, düşük doğum ağırlığı, IUGR ve preterm doğumla ilişkilendirilmiş olup bu durumlar NICU yatışını gerektirecek neonatal sorunlara zemin hazırlayabilmektedir (140). Ayrıca hCG düzeylerinin referans değerlerin dışında seyretmesi de fetal gelişimle ilgili problemleri işaret edebilir. İkinci trimesterde yüksek saptanan AFP ve inhibin A düzeyleri, fetal distres, erken doğum ve neonatal adaptasyon sorunları ile ilişkilendirilmiş; bu durumların NICU yatış oranlarını artırabileceği bildirilmiştir (141,142).

Örneğin, birinci trimesterde PAPP-A <0.4 MoM olan gebeliklerde yenidoğanın NICU'ya yatış oranının anlamlı şekilde arttığı, geniş örneklemlili çalışmalarda ortaya konmuştur (143). Bu bulgular, erken dönemde saptanan biyokimyasal parametrelerin yalnızca gebelik gidişatını değil, doğum sonrası neonatal sonuçları da öngörebileceğini göstermektedir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1 MATERYAL

Bu araştırma, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde Ocak 2021 – Mayıs 2025 tarihleri arasında antenatal takibi yapılan gebelerin retrospektif dosya taraması ile gerçekleştirilen kesitsel, gözlemsel bir araştırmadır. Dosya taramasında 773 olgu örnekleme dâhil edilmiştir. Olgular, serum biyokimyasal tarama testleri ve perinatal sonuçları temel alınarak “Sağlıklı” (n = 387) ve “Hasta” (en az bir olumsuz perinatal sonlanım saptanan; n = 386) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

Her iki grubun demografik verileri, laboratuvar sonuçları, doğum sonuçları incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 17-48 yaş arasında tekil gebeliği olanlar
2. Birinci trimester ikili test veya ikinci trimester üçlü test laboratuvar kayıtları tam olanlar
3. Hipertansiyon, diyabet gibi kronik hastalığı olmayanlar
4. Doğum ve neonatal sonuç kayıtları eksiksiz olanlar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. Çoğul gebelikler
2. Hipertansiyon, diyabet gibi kronik hastalığı olanlar
3. Sigara, alkol, madde kullanım öyküsü olanlar
4. Fetal anomali tanısı olanlar
5. Eksik laboratuvar veya doğum verisi olanlar

3.2 METOD

Çalışmaya alınan tüm kadınların demografik özellikleri (yaş, boy, kilo, VKİ, gravida, parite, doğum haftası), laboratuvar kayıtları, gebelikte meydana gelen obstetrik sorunları, ek hastalık, ilaç kullanım öyküsü, sigara-alkol kullanım öyküsü, operasyon öyküsü incelendi. Yenidoğanın ağırlığı, 1 ve 5.dakikalarda apgar skoru kaydedildi.

Demografik değişkenler: yaşı, boy, kilo, VKİ, gravida, parite, abortus.

Obstetrik değişkenler: doğum haftası, doğum tipi, yenidoğan doğum ağırlığı, 1. ve 5. dk APGAR skorları.

Tarama test değişkenleri:

1. İkili test: PAPP-A, serbest β -hCG, NT
2. Üçlü test: AFP, hCG, unkonjuge estriol

3.2.1 Serum Biyokimyasal Testlerin Ölçümü

Analizler, XYZ otoanalizör cihazında, üretici kalite kontrol protokolüne uygun olarak yapılmış; MoM değerleri maternal yaşı, VKİ, sigara, ırk ve gebelik haftasına göre düzeltme katsayıları kullanılarak otomatik hesaplanmıştır.

3.2.2 İstatistiksel Analiz

Araştırmaya katılan bireyler Hasta ve Sağlıklı grubu olacak şekilde sınıflandırılmıştır. Bu kapsamda 386 Hasta ve 387 Sağlıklı grubu olacak şekilde toplam 773 bireyin demografik verileri ve laboratuvar sonuçları ile elde edilen bilgileri incelenmiştir. Elde edilen veri kümesi, değerlendirilmek için IBM SPSS 20 istatistik paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Grafikler MS Excel ile çizdirilmiştir. Veri kümesindeki analiz için önemli olan ve amaçlar kapsamında değerlendirilmesi gereken değişkenler, değişken sürekli olduğu durumda ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) tanımlayıcı istatistikleri ile nitel olduğu durumda ise sıklık ve yüzde değerleriyle açıklanmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız iki grup karşılaştırması için varsayımlara uygun değişkenler için Bağımsız t testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla grup karşılaştırması için normallik ve homojen varyans varsayımlarına uygun değişkenler için Tek Yönlü Varyans Analizi ve ikili alt küme karşılaştırmaları için Tukey HSD testi, ön şartlar sağlanmadığında ise Kruskal-Wallis testi, ikili alt küme karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Grup kategorik karşılaştırmaların hepsinde ki-kare testi kullanılmıştır. Testlerin istatistiksel anlamlılık düzeyi için $\alpha=0,05$ değerinde (%95 güven düzeyinde) yorumlanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 773 tekil gebeye ait demografik ve obstetrik temel veriler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Olguların yaş ortalaması $29,29 \pm 5,86$ yıl (17–48), boy ortalaması $160,41 \pm 6,07$ cm (138–185) ve kilo ortalaması $76,08 \pm 12,76$ kg (44–130) olarak saptandı. Ortalama vücut kitle indeksi $29,51 \pm 4,61$ kg/m² olup değerler 19,0–48,8 kg/m² aralığında değişti.

Gravida medyanı 3 (1–12), parite medyanı 1 (0–7) ve abortus medyanı 0 (0–9) idi; olguların yaklaşık üçte ikisinde abortus öyküsü yoktu.

Yenidoğan doğum ağırlığı ortalaması $3027,39 \pm 576$ g (450–4435); 1. ve 5. dakika APGAR medyanları sırasıyla $8,14 \pm 1,55$ (0–9) ve $9,17 \pm 1,41$ (0–10) olarak belirlendi.

Tablo 3. Çalışma grubunun demografik ve obstetrik temel verileri (Ort $\pm$ SS ve Medyan [min–maks])

	Ortalama $\pm$ SD	Medyan (Min-Max)
YAŞ	29,29 $\pm$ 5,86	29,00 (17,00-48,00)
BOY (CM)	160,41 $\pm$ 6,07	160,00 (138,00-185,00)
KİLO (KG)	76,08 $\pm$ 12,76	75,00 (44,00-130,00)
VKİ (kg/m²)	29,51 $\pm$ 4,61	28,70 (19,00-48,80)
GRAVİDA	2,90 $\pm$ 1,62	3,00 (1,00-12,00)
PARİTE	1,41 $\pm$ 1,18	1,00 (0,00-7,00)
ABORTUS	0,47 $\pm$ 0,89	0,00 (0,00-9,00)
DOĞUM AĞIRLIĞI	3027,39 $\pm$ 576,00	3100,00 (450,00-4435,00)
APGAR 1.DK	8,14 $\pm$ 1,55	9,00 (0,00-9,00)
APGAR 5.DK	9,17 $\pm$ 1,41	10,00 (0,00-10,00)

Veriler ortalama $\pm$ SD ve Medyan (min-max) olarak verildi.

Araştırmaya dâhil edilen 773 olgunun % 68,2'si (n = 527) sezaryen; % 31,8'i (n = 246) vajinal yolla doğum yapmıştır. Olguların % 42,7'sinde (n = 330) geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü mevcuttur. Tarama testlerinin dağılımında, gebelerin %

53,0'ı (n = 410) ikinci trimester “üçlü test”, % 47,0'si (n = 363) birinci trimester “ikili test” ile değerlendirilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma grubunda doğum tipi, operasyon öyküsü ve uygulanan tarama testi dağılımları

		n	%
Doğum Tipi	Normal	246	31,8
	Sezaryen	527	68,2
Operasyon Geçmişi	Yok	443	57,3
	Var	330	42,7
Tetkik Türü	İkili	363	47,0
	Üçlü	410	53,0

Veriler n ve % olarak verildi.

Birinci trimester, ikili tarama testinde olguların ortalama gebelik haftası $12,28 \pm 1,05$ olup dağılım 10-19 hafta aralığındadır. (Tablo 5)

NT ortalaması $0,88 \pm 0,19$ MoM (0,35-2,82); PAPP-A ortalaması $1,03 \pm 0,65$ MoM (0,18-6,00); serbest BHCG ortalaması $1,32 \pm 4,88$ MoM (0,22-5,15) olarak saptandı. Medyan değerler NT 0,86; PAPP-A 0,88; serbest BHCG 0,83 şeklinde bulundu. (Tablo 5)

İkinci trimester üçlü tarama testinde gebelik haftası ortalaması $17,14 \pm 1,24$ (14-21 hafta) olarak belirlendi. (Tablo 5)

Estriol ortalaması $1,11 \pm 3,53$ (0,14-5,65); AFP ortalaması $1,11 \pm 0,49$ (0,41-5,51); HCG ortalaması $0,96 \pm 0,56$ (0,27-7,88) şeklinde olup medyan değerler sırasıyla 0,87, 1,01 ve 0,88 olarak saptandı. (Tablo 5)

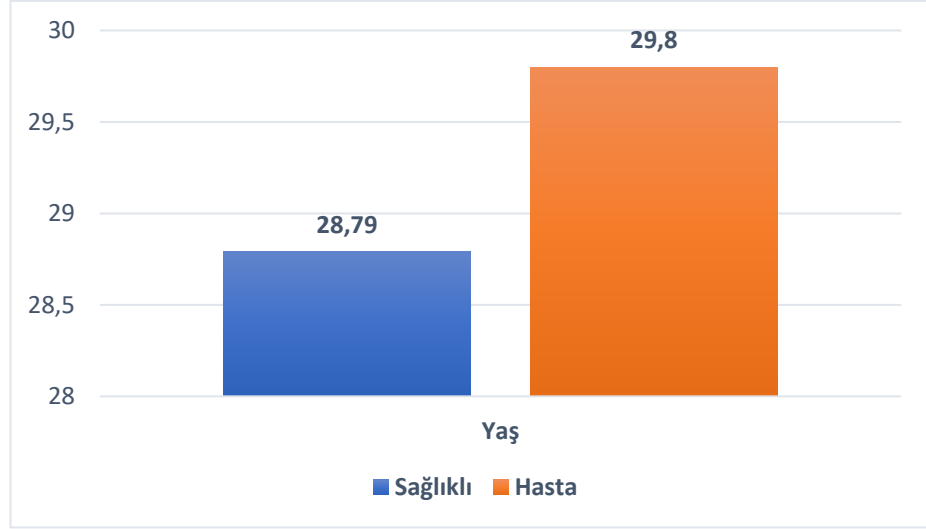
Tablo 5. Birinci ve ikinci trimester tarama testlerine ait serum biyokimyasal parametreler
(Ort $\pm$ SS ve Medyan [min–maks]).

	Ortalama$\pm$SD	Medyan (Min-Max)
İkili Tetkik	12,28 $\pm$ 1,05	12,00 (10,00-19,00)
NT	0,88 $\pm$ 0,19	0,86 (0,35-2,82)
PAPP-A	1,03 $\pm$ 0,65	0,88 (0,18-6,00)
BHCG	1,32 $\pm$ 4,88	0,83 (0,22-5,15)
Üçlü Tetkik	17,14 $\pm$ 1,24	17,00 (14,00-21,00)
E3	1,11 $\pm$ 3,53	0,87 (0,14-5,65)
AFP	1,11 $\pm$ 0,49	1,01 (0,41-5,51)
HCG	0,96 $\pm$ 0,56	0,88 (0,27-7,88)

Veriler ortalama $\pm$ SD ve Medyan (min-max) olarak verildi.

Tablo 6’da olumsuz perinatal sonlanımı olan olgularla (hasta grubu) sağlıklı olgular arasındaki temel demografik ve obstetrik farklar belirtilmiştir:

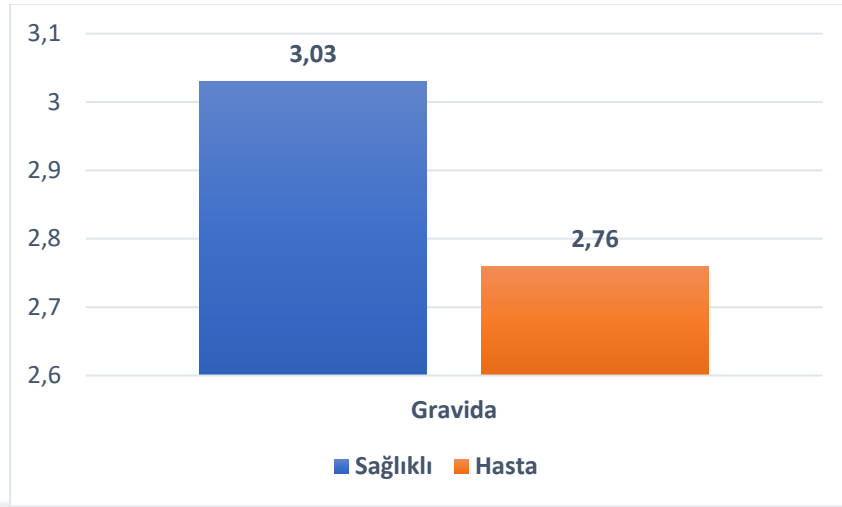
Yaş: Araştırma popülasyonunun yaş aralığı 17–48 yıl olup her iki grubun da medyanı 29’dur. Bununla birlikte hasta grubunun yaş ortalaması sağlıklı gruba kıyasla yaklaşık 1 yıl daha yüksek bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,020$).



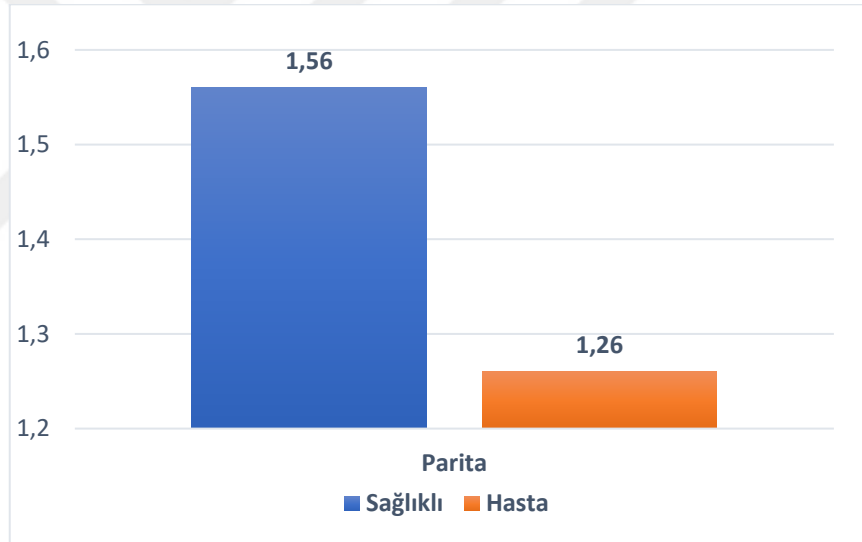
Şekil 1. Sağlıklı ve olumsuz perinatal sonuçlu gebelerde ortalama yaşların karşılaştırılması.

Boy, kilo, VKİ: Her üç değişkende de gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Gravida ve parite: Sağlıklı grupta hem gravida hem parite medyanı yüksektir (sırasıyla $p = 0,002$ ve $p < 0,001$).



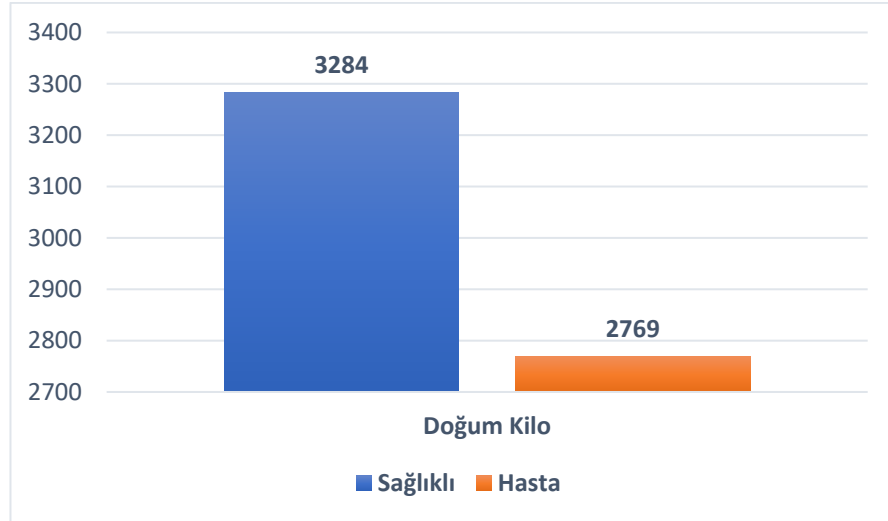
Şekil 2. Sağlıklı ve olumsuz perinatal sonuçlu gebelerde ortalama gravida değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 3. Sağlıklı ve olumsuz perinatal sonuçlu gebelerde ortalama parite değerlerinin karşılaştırılması

Abortus öyküsü: Gruplar arasında anlamlı fark yoktur. ($p = 0,708$)

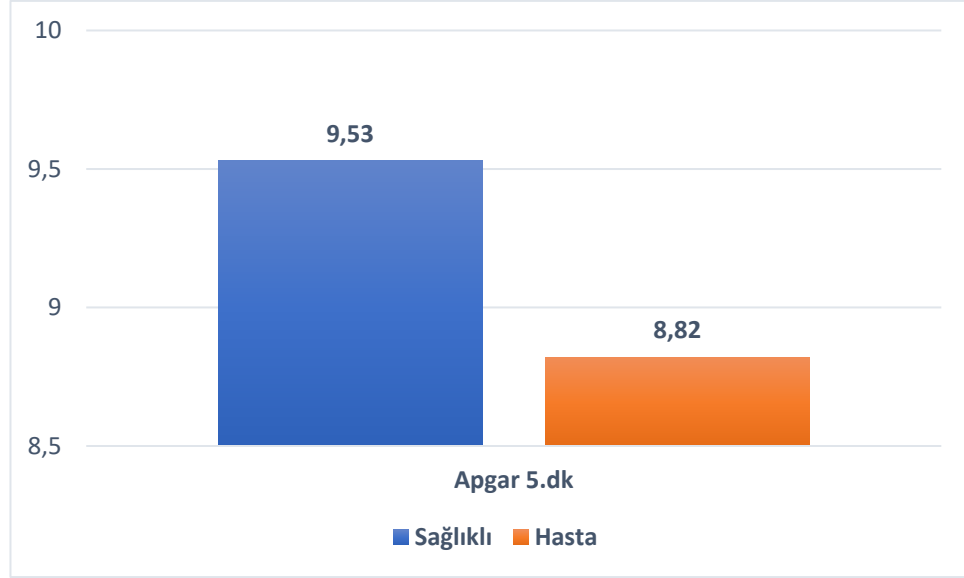
Doğum ağırlığı ve APGAR skorları: Hasta grubunda ortalama doğum ağırlığı yaklaşık 500 g daha düşük, 1. ve 5. dakika APGAR skorları da anlamlı derecede düşüktür (tümü $p < 0,001$).



Şekil 4. Sağlıklı ve olumsuz perinatal sonuçlu gebelerde ortalama doğum ağırlığı karşılaştırması

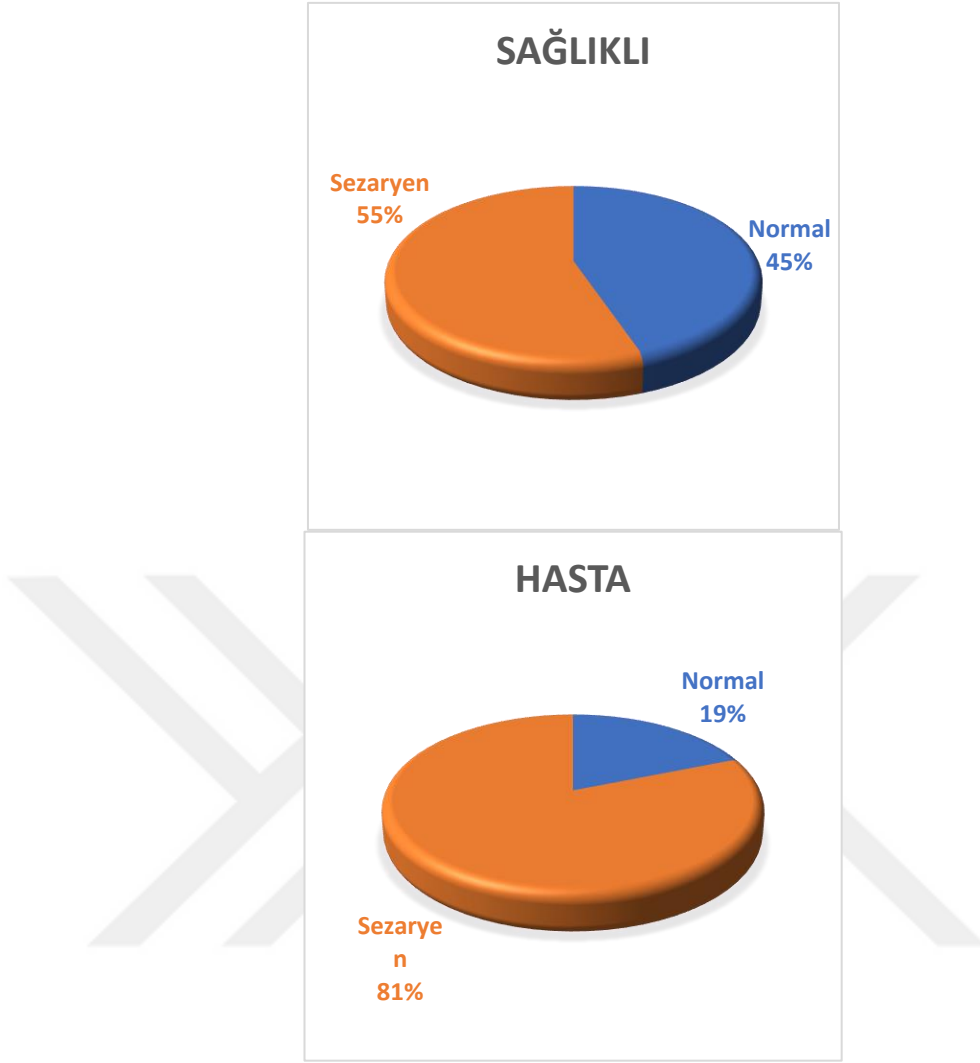


Şekil 5. Sağlıklı ve olumsuz perinatal sonuçlu yenidoğanlarda 1. dakika APGAR skorlarının karşılaştırılması



Şekil 6. Sağlıklı ve olumsuz perinatal sonuçlu yenidoğanlarda 5. dakika APGAR skorlarının karşılaştırılması

Doğum tipi: Araştırmaya katılan 773 bireyin %68,2' si (527 kişi) sezaryen ile doğum yapmışken, %31,8' i (246 kişi) normal vajinal doğum yapmıştır. Hasta grubunun sezaryen ile doğum yapma oranı sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).



Şekil 7. Sağlıklı ve olumsuz perinatal sonuçlu gebelerde doğum tipi dağılımları

- **Önceki cerrahi öyküsü:** İki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p = 0,063$); önceki operasyon varlığı bu popülasyonda ek risk oluşturmamıştır.
- **Tarama testi türü (ikili-üçlü):** Gruplar arasında dağılım benzer olup istatistiksel fark yoktur ($p = 0,803$); dolayısıyla test seçimiyle oluşabilecek seçim yanlılığı söz konusu değildir.

Tablo 6. Sağlıklı ve Olumsuz Perinatal Sonuçlu Gebelerde Demografik–Obstetrik Özelliklerin Karşılaştırılması

		SAĞLIKLI (387)		HASTA (386)		TOPLAM (773)		
		Ortalama ±SD	Medyan (Min- Max)	Ortalama ±SD	Medyan (Min- Max)	Ortalama ±SD	Medyan (Min- Max)	p
YAŞ		28,79±5, 60	28,00 (17,00- 48,00)	29,80±6, 07	29,00 (17,00- 48,00)	29,29±5, 86	29,00 (17,00- 48,00)	0,02 0^a
BOY		160,58±5 ,76	160,00 (141,00- 180,00)	160,23±6 ,37	160,00 (138,00- 185,00)	160,41±6 ,07	160,00 (138,00- 185,00)	0,24 8 ^a
KILO		76,22±11 ,47	75,00 (44,00- 118,00)	75,94±13 ,95	74,00 (45,00- 130,00)	76,08±12 ,76	75,00 (44,00- 130,00)	0,19 6 ^a
VKI		29,48±4, 10	29,00 (19,00- 47,00)	29,53±5, 07	28,63 (20,31- 48,80)	29,51±4, 61	28,70 (19,00- 48,80)	0,40 9 ^a
Gravida		3,03±1,5 2	3,00 (1,00- 9,00)	2,76±1,7 1	2,00 (1,00- 12,00)	2,90±1,6 2	3,00 (1,00- 12,00)	0,00 2^a
Parita		1,56±1,1 4	1,00 (0,00- 7,00)	1,26±1,2 0	1,00 (0,00- 6,00)	1,41±1,1 8	1,00 (0,00- 7,00)	<0,0 01^a
Abortus		0,45±0,7 6	0,00 (0,00- 4,00)	0,48±1,0 0	0,00 (0,00- 9,00)	0,47±0,8 9	0,00 (0,00- 9,00)	0,70 8 ^a
Doğum kilo		3284,97± 348,88	3275,00 (2320,00 - 4140,00)	2769,15± 640,07	2800,00 (450,00- 4435,00)	3027,39± 576,00	3100,00 (450,00- 4435,00)	<0,0 01^a
Apgar 1		8,57±0,7 9	9,00 (4,00- 9,00)	7,72±1,9 5	9,00 (0,00- 9,00)	8,14±1,5 5	9,00 (0,00- 9,00)	<0,0 01^a
Apgar 5		9,53±0,8 2	10,00 (5,00- 10,00)	8,82±1,7 4	9,00 (0,00- 10,00)	9,17±1,4 1	10,00 (0,00- 10,00)	<0,0 01^a
Doğum Tipi		Nor mal 173 (44,7)	73 (18,9)		246 (31,8)		<0,0 01^b	
		Seza ryen 214 (55,3)	313 (81,1)		527 (68,2)			
Operasyon Geçmişi		Yok 209 (54,0)	234 (60,6)		443 (57,3)		0,06 3 ^b	
		Var 178 (46,0)	152 (39,4)		330 (42,7)			
Tetkik Türü		İkili 180 (46,5)	183 (47,4)		363 (47,0)		0,80 3 ^b	
		Üçlü 207 (53,5)	203 (52,6)		410 (53,0)			

Veriler ortalama±SD, Medyan (min-max) ve n (%) olarak verildi. a: Mann-Whitney U testi, b: Ki-kare testi.

Tablo 7’de sunulan sonuçlar, ikili test ve üçlü test serum biyokimyasal parametrelerinin sağlıklı ve hasta gruplarında dağılımını göstermektedir.

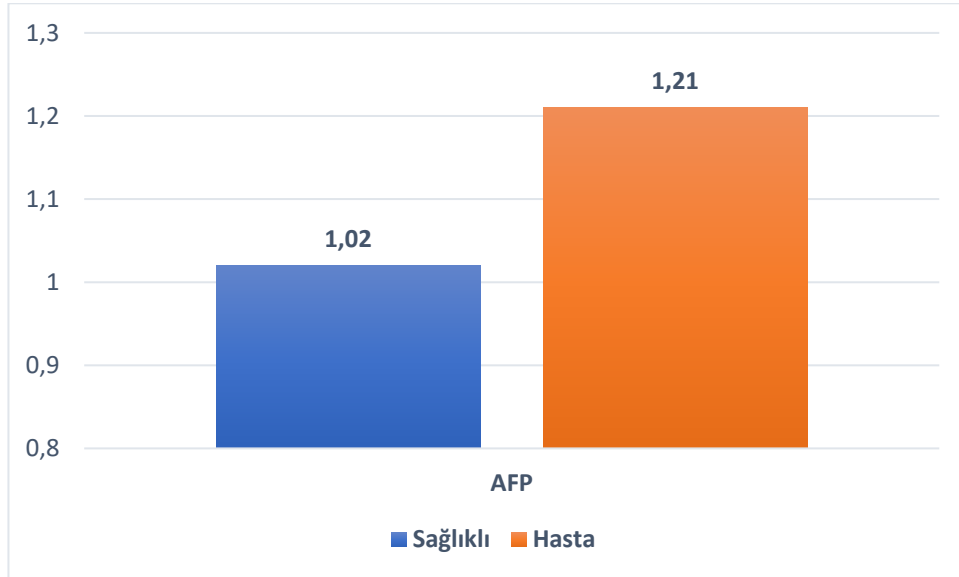
İkili ve üçlü test haftalarına bakıldığında her iki grupta homojen dağılım mevcuttur. Ense kalınlığı iki grupta da fizyolojik aralıktadır; kötü obstetrik sonuç için ayırt edici değildir.

Düşük PAPP-A eşiklerinin ($< 0,6$ MoM) çalışmamızda olumsuz sonlanımı öngörmediği görülmektedir.

HCG ve uE3 MoM değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Buna karşılık AFP MoM, hasta grubunda belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu sonuç, ikinci trimesterde yüksek AFP düzeylerinin düşük doğum ağırlığı, IUGR ve preterm doğum gibi olumsuz perinatal sonlanımlar için bağımsız bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir.

Diğer parametrelerin anlamlılık eşiğine ulaşmaması, tek başına klasik eşik değerlerinin (örn. PAPP-A $< 0,6$ MoM) çalışmamızdaki popülasyonda düşük duyarlılığa sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, merkezimize özgü ROC analizi ile yeni eşik değerlerinin belirlenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.



Şekil 8. İkinci trimesterde ölçülen AFP (MoM) ortalamalarının Sağlıklı ve Olumsuz Perinatal Sonuç (Hasta) grupları arasında karşılaştırılması

Hasta grubunda AFP ortalaması yaklaşık %19 daha yüksek olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Her iki grubun da medyanı 0,87 MoM olmakla birlikte,

hasta grubundaki daha geniş dağılım (max 5,51 MoM) ortalamayı yukarı çekmiştir. Bu durum:

1. Plasental disfonksiyon / fetal büyüme kısıtlılığı
2. Preterm doğum
3. Gebeliğe bağlı hipertansif bozukluklar

gibi olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilendirilen yüksek ikinci-trimester AFP düzeylerini desteklemektedir. Bulgular, klasik eşik değerin ($> 2,5$ MoM) ötesinde, ılımlı AFP artışlarının da klinik açıdan anlamlı olabileceğini gösterdiğinden, merkez popülasyonuna özgü ROC analizi ile yeni eşik değerlerinin belirlenmesini gerekli kılmaktadır.

Tablo 7. Tarama Testi Parametrelerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

	SAĞLIKLI		HASTA		TOPLAM		
	Ortala ma±S D	Medyan (Min- Max)	Ortala ma±S D	Medyan (Min- Max)	Ortala ma±S D	Medyan (Min- Max)	p
İkili Tetkik (SAT)	12,33± 1,13	12,00 (10,00- 19,00)	12,23± 0,96	12,00 (10,00- 18,00)	12,28± 1,05	12,00 (10,00- 19,00)	0,5 92
NT	0,89±0 ,22	0,87 (0,35- 2,82)	0,86±0 ,15	0,85 (0,51- 1,40)	0,88±0 ,19	0,86 (0,35- 2,82)	0,1 83
PAPP-A	1,03±0 ,60	0,92 (0,24- 6,00)	1,03±0 ,69	0,80 (0,18- 5,38)	1,03±0 ,65	0,88 (0,18- 6,00)	0,2 52
BHCG	1,61±6 ,89	0,89 (0,26- 93,00)	1,05±0 ,75	0,78 (0,22- 3,96)	1,32±4 ,88	0,83 (0,22- 93,00)	0,1 34
Üçlü Tetkik (SAT)	17,14± 1,07	17,00 (15,00- 20,00)	17,15± 1,40	17,00 (14,00- 21,00)	17,14± 1,24	17,00 (14,00- 21,00)	0,6 20
E3	1,28±4 ,95	0,88 (0,14- 5,65)	0,93±0 ,48	0,86 (0,27- 5,65)	1,11±3 ,53	0,87 (0,14- 5,65)	0,3 09
AFP	1,02±0 ,37	0,94 (0,45- 2,94)	1,21±0 ,58	1,06 (0,41- 5,51)	1,11±0 ,49	1,01 (0,41- 5,51)	<0, 00 1
HCG	0,91±0 ,43	0,86 (0,27- 2,51)	1,02±0 ,67	0,91 (0,30- 7,88)	0,96±0 ,56	0,88 (0,27- 7,88)	0,0 85

Veriler ortalama±SD ve Medyan (min-max) olarak verildi. p: Mann-Whitney U testi.

İkili test verileri tablo 8’de eşik değerlere göre incelendiğinde:

1. PAPP-A < 0,60 MoM ve PAPP-A < 1,00 MoM alt gruplarında Sağlıklı ve Hasta oranları birbirine benzer bulunmuş, istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p = 0,363$ ve $p = 0,445$).
2. Serbest β -hCG > 2,0 MoM olgularının oranı da iki grupta fark göstermemiştir ($p = 0,619$).

Bu sonuçlar, çalışmamızın popülasyonunda klasik PAPP-A ve β -hCG eşik değerlerinin olumsuz perinatal sonlanımı ayırt etmede yeterli duyarlılığa sahip olmadığını göstermektedir. Dolayısıyla, merkezimize özgü ROC analiziyle yeni eşik değerleri oluşturulması önerilmektedir.

Tablo 8. Birinci trimester ikili test biyokimyasal parametrelerinin belirlenmiş eşik değerlerine göre Sağlıklı ve Olumsuz Perinatal Sonuçlu gruplarda dağılımı

		Sağlıklı	Hasta	Toplam	p
PAPP-A	<0,6	33 (18,9)	41 (22,8)	74 (20,8)	0,363
	$\geq 0,6$	142 (81,1)	139 (77,2)	281 (79,2)	
PAPP-A	<1	98 (56,0)	108 (60,0)	206 (58,0)	0,445
	≥ 1	77 (44,0)	72 (40,0)	149 (42,0)	
BHCG	≤ 2	165 (91,7)	165 (90,2)	330 (90,9)	0,619
	>2	15 (8,3)	18 (9,8)	33 (9,1)	

Veriler n (%) olarak verildi. p: Ki-kare testi.

Üçlü test verileri tablo 9’da klasik eşik değerleriyle incelendiğinde (AFP > 2,5 MoM; uE3 < 0,75 MoM; hCG > 2 MoM), yapılan sınıflamada hiçbir parametre gruplar arasında anlamlı ayırım sağlayamamıştır ($p > 0,05$).

AFP hasta grubunda 5 kat artış olmasına karşın olgu sayısı düşük olduğu için istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Tablo 9. İkinci trimester üçlü test biyobelirteçlerinin belirlenmiş eşik değerlerine göre Sağlıklı ve Olumsuz Perinatal Sonuçlu gebelerde dağılımı

		Sağlıklı	Hasta	Toplam	p
AFP	$\leq 2,5$	205 (99,5)	198 (97,5)	403 (98,5)	0,120
	$> 2,5$	1 (0,5)	5 (2,5)	6 (1,5)	
E3	$< 0,75$	62 (30,0)	70 (34,5)	132 (32,2)	0,326
	$\geq 0,75$	145 (70,0)	133 (65,5)	278 (67,8)	
HCG	≤ 2	203 (98,1)	196 (96,6)	399 (97,3)	0,342
	> 2	4 (1,9)	7 (3,4)	11 (2,7)	

Veriler n (%) olarak verildi. p: Ki-kare testi.

Araştırmaya katılan hasta grubu bireylerin ikili tarama testi sonuçlarını içeren parametreler tablo 10’da verilmiştir.

Gruplar arasında NT, PAPP-A ve BHCG parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir ($p > 0,05$).

Bu bulgu, birinci trimester ikili test parametrelerinin; preeklampsi, IUGR, preterm doğum, EMR gibi farklı olumsuz sonlanım mekanizmalarını birbirinden ayırt etmede sınırlı olduğunu, özellikle düşük veya yüksek değer eşiklerinin (ör. PAPP-A $< 0,5$ MoM) tüm olumsuz alt tipler için tek başına güvenilir belirteç oluşturmadığını göstermektedir.

Tablo 10. Olumsuz Perinatal Sonuç Grubunda Birinci Trimester İkili Test Parametrelerinin Tanısal Alt Gruplara Göre Dağılımı

	NT			PAPP-A			BHCG		
	Ortalama±SD	Medyan (Min - Max)	p	Ortalama±SD	Medyan (Min - Max)	p	Ortalama±SD	Medyan (Min - Max)	p
Preeklampsia	0,84±0,19	0,80 (0,65 - 1,40)	0,480	0,90±0,64	0,74 (0,20 - 3,06)	0,190	0,98±0,68	0,72 (0,31 - 2,72)	0,397
IUGR	0,85±0,12	0,83 (0,63 - 1,11)		0,89±0,58	0,71 (0,26 - 3,02)		0,94±0,75	0,65 (0,22 - 3,96)	
Preterm Doğum	0,91±0,20	0,85 (0,65 - 1,27)		1,06±0,49	1,05 (0,18 - 1,93)		1,03±0,56	0,81 (0,22 - 2,35)	
AFD	0,89±0,14	0,91 (0,67 - 1,18)		1,27±0,75	1,08 (0,28 - 3,38)		1,28±0,99	1,08 (0,29 - 3,79)	
EMR	0,82±0,13	0,81 (0,67 - 1,13)		1,15±0,73	1,04 (0,37 - 2,49)		1,16±0,74	0,91 (0,33 - 2,54)	
GHT	0,87±0,16	0,87 (0,57 - 1,30)		0,90±0,47	0,80 (0,27 - 2,10)		0,93±0,64	0,69 (0,23 - 2,59)	
Oligohidramnion	0,87±0,18	0,84 (0,51 - 1,24)		1,13±1,12	0,79 (0,32 - 5,38)		0,91±0,52	0,77 (0,22 - 2,04)	
Diğer	0,81±0,12	0,85 (0,59 - 0,94)		0,95±0,53	0,99 (0,26 - 1,94)		1,24±0,83	0,99 (0,49 - 3,20)	

Veriler ortalama±SD ve Medyan (min-max) olarak verildi. p: Kruskal-Wallis testi.

Araştırmaya katılan hasta grubu bireylerin 3'lü Tetkik sonuçlarını içeren parametreler tablo 11'de verilmiştir.

Gruplar arasında HCG parametresinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir ($p < 0,05$).

EMR grubunun hCG medyanı, IUGR, Preterm doğum ve akut fetal distress gruplarından anlamlı derecede yüksektir ($p < 0,05$).

Preeklampsi ve Gestasyonel hipertansiyon gruplarının hCG medyanı da akut fetal distress grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

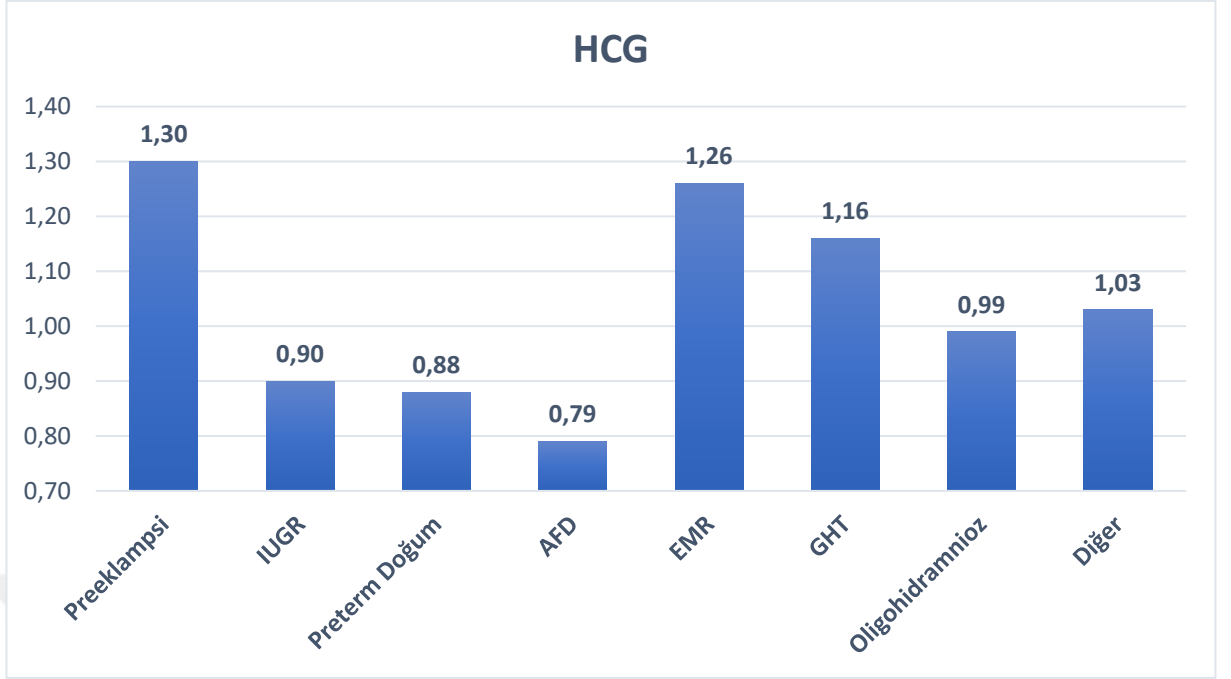
Gruplar arasında E3 ve AFP parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir ($p > 0,05$).



Tablo 11. Olumsuz Perinatal Sonuç Grubunda İkinci Trimester Üçlü Test Parametrelerinin Tanısal Alt Gruplara Göre Dağılımı

	E3			AFP			HCG		
	Ortala ma±SD	Medy an (Min- Max)	p	Ortala ma±SD	Medy an (Min- Max)	p	Ortala ma±SD	Medy an (Min- Max)	p
Preekla mpsi	0,92±0, 30	0,83 (0,39 - 1,45)	0,4 25	1,36±0, 59	1,18 (0,50 - 3,39)	0,0 97	1,30±1, 43	0,94 (0,46 - 7,88)	0,0 35
IUGR	0,95±0, 38	0,93 (0,27 - 1,90)		1,18±0, 50	0,98 (0,46 - 5,51)		0,90±0, 34	0,87 (0,42 - 1,53)	
Preterm Doğum	0,97±0, 37	0,95 (0,49 - 1,92)		1,24±0, 44	1,10 (0,73 - 2,31)		0,88±0, 49	0,70 (0,36 - 2,24)	
AFD	1,06±0, 36	0,98 (0,55 - 1,84)		1,06±0, 41	0,98 (0,41 - 2,03)		0,79±0, 33	0,67 (0,30 - 1,48)	
EMR	0,83±0, 39	0,76 (0,28 - 1,49)		1,23±0, 25	1,24 (0,79 - 1,61)		1,26±0, 41	1,32 (0,68 - 1,93)	
GHT	0,84±0, 32	0,81 (0,39 - 1,37)		1,24±0, 73	1,03 (0,48 - 3,76)		1,16±0, 59	1,08 (0,44 -2,70)	
Oligohid ramniz	0,91±0, 31	0,85 (0,45 - 2,00)		1,09±0, 35	1,01 (0,51 - 1,82)		0,99±0, 43	0,94 (0,35 - 2,43)	
Diğer	1,15±1, 32	0,74 (0,33 - 5,65)		0,98±0, 25	0,92 (0,50 - 1,38)		1,03±0, 55	0,94 (0,32 - 2,45)	

Veriler ortalama±SD ve Medyan (min-max) olarak verildi. p: Kruskal-Wallis testi.



Şekil 9. Olumsuz perinatal sonuç grubunda tanısal alt kategorilere göre hCG (MoM) ortalamaları

Şekil 9’da görüldüğü üzere, hCG düzeyleri EMR ve preeklampsi alt gruplarında belirgin olarak daha yüksektir; bu bulgu hCG artışının hipertansif bozukluklar ve membran bütünlüğü patolojilerinde öne çıkan bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Hasta alt grupları tablo 12’de incelendiğinde, düşük PAPP-A ($< 0,60$ MoM) olgularının üçte birini IUGR vakaları oluşturmuştur (% 31,7). Bunu AFD ve GHT grupları (her ikisi % 14,6) ile oligohidramniyos (% 12,2) izlemiştir. Preeklampsi, EMR ve “diğer” gruplarının her biri toplam düşük PAPP-A olgularının % 7,3’ünü, izole preterm doğum ise % 4,9’unu temsil etmektedir.

Bu dağılım, azalmış PAPP-A değerlerinin özellikle plasental disfonksiyon ve fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkili tablolar (IUGR, AFD, GHT) içinde daha sık görüldüğünü düşündürmektedir.

Düşük PAPP-A oranı preeklampsi alt grubunda sınırlı kaldı. Bu durum, çalışmamızda preeklampsi tanısı alan olguların bir bölümünde ilk trimester ikili test

yapılmamış olması ve dolayısıyla analiz kapsamına girmemeleri ile açıklanabilir. Dolayısıyla yüzdelik düşük görünmekle birlikte, sayısal yetersizlik istatistiksel gücü sınırlamaktadır.

Tablo 12. Hasta grubunda PAPP-A < 0,60 MoM saptanan olguların tanısal alt kategorilere göre dağılımı

	n	%
Preeklampsi	3	7,3
IUGR	13	31,7
Preterm Doğum	2	4,9
AFD	6	14,6
EMR	3	7,3
GHT	6	14,6
Oligohidramniosis	5	12,2
Diğer	3	7,3

Yüksek hCG MoM değerleri en sık akut fetal distres nedeniyle acil sezaryen olgularında görülmüştür (% 20). Ardından preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon (% 16) gelmektedir. Bu durum, hCG yükselişinin hem akut intrapartum fetal hipoksi riskini yansıtabileceğini hem de hipertansif gebelik komplikasyonları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak toplam olgu sayısı sınırlı (n = 25) olduğundan bu ilişkiyi doğrulamak için daha geniş serilere ihtiyaç vardır. (Tablo 13)

IUGR ve oligohidramniyos olgularının her biri % 12 paya sahiptir. (Tablo 13)

EMR, izole preterm doğum ve “Diğer” kategorileri toplamın yalnızca % 24’ünü oluşturmaktadır. (Tablo 13)

Tablo 13. Hasta grubunda hCG > 2,0 MoM saptanan 25 olgunun tanısal alt kategorilere göre dağılımı

	n	%
Preeklampsi	4	16,0
IUGR	3	12,0
Preterm Doğum	2	8,0
AFD	5	20,0
EMR	2	8,0
GHT	4	16,0
Oligohidramniosis	3	12,0
Diğer	2	8,0

Yüksek AFP olgularının % 40'ını intrauterin gelişme geriliği vakaları oluşturmuştur; bu, literatürdeki “AFP artışı ↔ plasental yetersizlik & fetal büyüme kısıtlılığı” ilişkisinin küçük örnekleme de yansımasıdır. (Tablo 14)

Preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon olguları toplamın % 20'serini, “Diğer” başlığı altındaki tek olgu da % 20'sini oluşturmuştur. (Tablo 14)

Preterm doğum, akut fetal distres, EMR ve oligohidramniyos alt gruplarında AFP > 2,5 MoM olgusuna rastlanmamıştır. (Tablo 14)

Sadece 5 olgu AFP eşiğinin üzerinde yer aldığı için dağılım yüzdeleri güven aralığı geniş, istatistiksel güç düşüktür; bu nedenle bulgular “göstergesel” kabul edilmelidir. Geniş kohortlarda yapılacak ek analizler, AFP yüksekliğinin özellikle IUGR ve hipertansif bozukluklar üzerindeki prediktif değerini netleştirecektir.

Tablo 14. Hasta grubunda AFP > 2,5 MoM saptanan 5 olgunun tanısal alt kategorilere göre dağılımı

	n	%
Preeklampsi	1	20,0
IUGR	2	40,0
Preterm Doğum	0	0,0
AFD	0	0,0
EMR	0	0,0
GHT	1	20,0
Oligohidramniosis	0	0,0
Diğer	1	20,0

Düşük AFP olgularının yaklaşık üçte biri intrauterin gelişme geriliği vakalarına aittir; bu durum, yetersiz plasental sentez-salınım fetal büyüme kısıtlılığıyla ilişkili olabileceğini destekler. (Tablo 15)

AFD, GHT ve “Diğer” grupları her biri toplamın % 16,7’sini oluşturmuştur; preeklampsi (% 11,1) ve oligohidramniosis (% 11,1) alt grupları daha düşük sıklıkta temsil edilmiştir. (Tablo 15)

İzole preterm doğum ve EMR alt gruplarında AFP < 0,70 MoM olgusu saptanmamıştır; bu komplikasyonlarda AFP düşüklüğünün belirgin bir rol oynamadığı söylenebilir. (Tablo 15)

İkinci trimesterde AFP düşüklüğü, IUGR başta olmak üzere bazı plasental yetersizlik tablolarında görülebilse de, hasta alt grupları arasında belirgin bir kümelenme göstermemiştir. Örneklem büyüklüğü sınırlı olduğundan (n = 18) bu ilişki temkinli yorumlanmalı; geniş serilerde AFP düşüklüğünün özgüllük-duyarlılığı ROC analizi ile yeniden değerlendirilmelidir.

Tablo 15. Hasta grubunda AFP < 0,70 MoM saptanan 18 olgunun tanısal alt kategorilere göre dağılımı

	n	%
Preeklampsi	2	11,1
IUGR	5	27,7
Preterm Doğum	0	0,0
AFD	3	16,7
EMR	0	0,0
GHT	3	16,7
Oligohidramniosis	2	11,1
Diğer	3	16,7

Düşük uE3 olgularının yaklaşık dörtte biri IUGR tanıli gebelerde görülmüştür; bu bulgu, düşük estriol düzeylerinin uteroplasental yetmezlik ve fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkili olabileceğini destekler. (Tablo 16)

Preeklampsi (% 15,3) ve GHT (% 12,5) alt grupları da kayda değer oranlarda temsil edilmiştir; bu, estriol sentezindeki azalmanın plasental disfonksiyonun ortak bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. (Tablo 16)

Preterm doğum, AFD, EMR ve oligohidramniyos alt gruplarındaki oranlar daha düşük olup (% 8–11 aralığı), uE3 düşüklüğünün bu patolojiler için spesifik bir belirteç olmadığını göstermektedir. (Tablo 16)

Toplam 72 olguluk örneklem, klasik eşik değeri (< 0,75 MoM) altında nispeten geniş bir alt grup oluşturmakla birlikte, alt tanımlar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Kruskal-Wallis $p > 0,05$). Bu durum, uE3'ün tek başına prognostik gücünün sınırlı olabileceğini ve çoklu parametrelili modellere entegre edilmesi gerektiğini işaret eder. Bu bulgular, literatürde düşük estriolün plasental yetmezlik ve fetal hipoksi ile ilişkisini desteklerken, spesifik komplikasyonları öngörmede ek biyobelirteç veya Doppler parametreleriyle kombine kullanımın önemini vurgulamaktadır.

Tablo 16. Hasta grubunda uE3 < 0,75 MoM saptanan 72 olgunun tanısal alt kategorilere göre dağılımı

	n	%
Preeklampsi	11	15,3
IUGR	17	23,6
Preterm Doğum	6	8,3
AFD	6	8,3
EMR	6	8,3
GHT	9	12,5
Oligohidramnionoz	8	11,1
Diğer	9	12,5

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, ilk trimester ikili test (PAPP-A ve serbest β -hCG) ile ikinci trimester üçlü test (AFP, uE3 ve hCG) sonuçlarının çeşitli olumsuz perinatal çıktıları öngörme gücü incelenmiştir. Elde ettiğimiz bulgular, literatürdeki mevcut verilerle karşılaştırılarak değerlendirildiğinde bazı paralellikler ve farklılıklar göstermektedir.

Öncelikle çalışma grubumuzda “olumsuz perinatal sonuç” yaşayan gebelerin demografik özelliklerinde belirgin bazı risk faktörleri saptanmıştır: Bu grupta anne yaşı ortalaması anlamlı ölçüde daha yüksek, parite ortalaması ise daha düşük bulunmuştur. Bu durum, preeklampsi gibi komplikasyonlar için iyi bilinen risk profili ile uyumludur; nitekim nulliparite ve ileri anne yaşı preeklampsi gelişimi açısından klasik risk etmenleridir. Benzer şekilde olumsuz sonuç grubunda sezaryen oranlarının artmış olması ($\geq 80\%$), bu gebeliklerde gelişen komplikasyonlara bağlı müdahalelerin gerekliliğini yansıtmaktadır. Bu temel demografik farklılıklar, tarama testi biyobelirteçlerinin değerlendirilmesinde de göz önünde bulundurulmalıdır, zira literatürde biyokimyasal belirteçlerin prediktif değerinin maternal yaş, vücut kitle indeksi ve obstetrik öykü gibi faktörlerle birlikte ele alındığında arttığı vurgulanmaktadır. Dolayısıyla çalışmamızda tek değişkenli analizlerle saptanan ilişkilere temkinli yaklaşmak ve bu ilişkileri çok değişkenli modeller ışığında yorumlamak gereklidir.

Çalışmamızda ilk trimesterde ölçülen gebelikle ilişkili PAPP-A düzeyleri, “sağlıklı” ve “olumsuz sonuçlu” gebelikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Bu bulgu, PAPP-A’nın plasenta kaynaklı patolojileri öngörmedeki rolünü bildiren pek çok çalışma ile kıyaslandığında farklıdır. Örneğin Antsaklis ve ark. tarafından yürütülen kapsamlı bir derlemede, PAPP-A düzeyinin $< 5\%$ persentil altında olmasının –özellikle $< 0,2$ MoM gibi aşırı düşük değerlerin– belirgin şekilde artmış advers gebelik sonuçları riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (144). Bu çalışmaya göre düşük PAPP-A düzeyleri, kromozomal anomaliler dışında preeklampsi, intrauterin fetal ölüm ve gebelik kayıpları ile anlamlı ilişki göstermektedir (144). İlk olarak Smith ve ark.’nın 27.000’den fazla gebelikten oluşan serisinde PAPP-A düşüklüğünün

preeklampsi, erken doğum, IUGR ve ölü doğum riskini yükselttiği rapor edilmiştir (145). Bunu takiben literatürde pek çok çalışma benzer sonuçlar ortaya koymuştur. Nitekim Türkiye’den yapılan çalışmalarda da benzer eğilim gözlenmiştir: Ataman Yıldırım ve ark.’nın preeklampsi olgularını incelediği bir çalışmada, preeklampsi gelişen gebelerde ilk trimester PAPP-A düzeyinin kontrol grubuna kıyasla belirgin derecede düşük olduğu saptanmıştır. Ancak aynı çalışmada PAPP-A’nın preeklampsinin şiddetini öngörmeye ek bir yarar sağlamadığı da belirtilmiştir (146). Bizim serimizde PAPP-A düzeylerinin anlamlı fark göstermemesi birkaç nedene bağlanabilir. İlk olarak, çalışmamız retrospektif dosya taramasına dayalı olup, çok düşük PAPP-A değerlerine sahip gebelerin oranı düşüktü; örneğin PAPP-A <0,4 MoM gibi kritik eşik değerin altında olgu sayısı sınırlı kalmıştır. Nitekim alt grup analizimizde PAPP-A <0,6 MoM olan gebeliklerin oranı, olumsuz sonuçlu ve sağlıklı gruplarda benzer bulunmuştur. Dolayısıyla düşük PAPP-A’nın etkisini istatistiksel olarak saptayabilmek için çok daha geniş örneklem gerekmektedir. İkinci bir olası açıklama, klinik uygulamalardaki koruyucu önlemlerdir: Son yıllarda ilk trimesterde düşük PAPP-A saptanan gebelere aspirin profilaksisi gibi müdahaleler uygulanmakta ve böylece beklenen preeklampsi ve IUGR riskinin bir ölçüde azaltılması hedeflenmektedir (144). Çalışmamız döneminde de kliniğimizde PAPP-A değeri belirgin düşük hastaların riskli gebelik polikliniklerinde daha yakın izleme alınması ve gerekenlere düşük doz aspirin başlanmış olması muhtemeldir. Bu tür müdahaleler, düşük PAPP-A’nın doğal seyrini değiştirerek olumsuz sonuç gelişme oranını azaltmış ve dolayısıyla iki grup arasındaki farkın silik hale gelmesine katkı sağlamış olabilir. Son olarak, bizim analizimiz “herhangi bir olumsuz perinatal sonuç” için toplu bir değerlendirme yaptığından, PAPP-A’nın özellikle preeklampsi ve ciddi plasental yetersizlik durumlarına özgü etkisi seyrelmiş görünmektedir. Literatürde PAPP-A’nın en güçlü öngördüğü sonuçların preeklampsi ve erken başlayan ciddi IUGR olduğu, buna karşın örneğin erken membran rüptürü veya gestasyonel hipertansiyon gibi diğer sonuçlarla daha zayıf ilişkiler gösterdiği bildirilmiştir (144, 147, 148). Bu nedenle, ileride yapılacak çalışmalarda PAPP-A’nın prediktif değerini spesifik obstetrik sonuçlara göre alt gruplarda incelemek daha yararlı olacaktır.

HCG açısından, çalışmamızda ilk trimester β -hCG MoM değerleri gruplar arasında belirgin farklılık göstermedi. İlk trimesterde ölçülen β -hCG esasen fetal

anöploidi taramasında kullanılan bir belirteç olsa da normal karyotipli gebeliklerde de ekstrem değerlerin plasental disfonksiyonla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Literatürde serbest β -hCG yüksekliğinin tek başına preeklampsi veya büyüme kısıtlılığı riskini artırdığına dair bazı çalışmalar bulunmakla birlikte, bulgular PAPP-A'ya kıyasla daha tutarsızdır (145, 149-151). Örneğin Dugoff ve ark.'nın çok merkezli bir çalışması, ilk trimester β -hCG düzeyinin preeklampsi öngörüsünde anlamlı bir katkı sağlamadığını, β -hCG MoM değerleri preeklamptik ve normotansif gebelerde benzer olduğunu göstermiştir (146,152). Bizim bulgularımız da ilk trimester β -hCG'nin tek başına güçlü bir belirteç olmadığını destekler niteliktedir. İkinci trimester üçlü testteki hCG açısından ise, sağlıklı ve olumsuz sonuçlu gebeler arasında istatistiksel olarak ancak sınırda bir fark saptadık. Bununla birlikte, alt grup analizlerimiz dikkat çekici bir eğilim ortaya koymuştur: Preeklampsi gelişen olgular, hCG düzeyleri bakımından ayrı bir yerde durmaktadır. Nitekim preeklampsi alt grubunda ikinci trimester hCG değerleri diğer olumsuz sonuç alt gruplarına kıyasla belirgin yüksek saptanmıştır. Bu bulgu, hCG artışının özellikle preeklampsi patogenezindeki önemine işaret etmektedir. Literatürde de benzer şekilde, orta trimesterde ölçülen hCG yüksekliğinin ileri gebelik haftalarında preeklampsi gelişimiyle ilişkili olduğu bildirilmektedir. Örneğin, Ataman Yıldırım ve ark. preeklampsi olgularını kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında yüksek ikinci trimester hCG düzeyini preeklampsi için en anlamlı biyobelirteçlerden biri olarak saptamışlar; ROC analizinde hCG için %67 duyarlılık ve özgüllükle en iyi cut-off değerini 1,1 MoM olarak rapor etmişlerdir (146). Aynı çalışmada ilk trimester PAPP-A düzeyinin de preeklamptik grubunda düşük olduğu belirtilmekle birlikte, preeklampsi öngörüsünde hCG kadar belirgin bir katkı yapmadığı vurgulanmıştır (146). Yine Antwi ve ar.'nın sundukları yakın tarihli bir çalışmada, gestasyonel hipertansiyon/preeklampsiyi öngörmede üçlü testteki total hCG düzeyinin en iyi belirteç olduğu, 1,13 MoM üzerindeki değerlerin risk artışıyla ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (153). Bu veriler ışığında, ikinci trimesterde ölçülen hCG yüksekliği özellikle hipertansif gebelik komplikasyonlarının habercisi olabileceğinden, kliniğimizde de üçlü test sonuçları değerlendirilirken sadece anöploidi riskine odaklanılmayıp olası obstetrik riskler açısından da yorum yapılması faydalı olacaktır. Öte yandan, hCG düşüklüğü konusunda hem bizim çalışmamızda hem literatürde

belirgin bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda ikinci trimesterde $<0,5$ MoM gibi düşük hCG değerleri olan olguların oranı çok az olup, bu durumun klinik bir anlam taşımadığı görülmüştür. Sonuç olarak, hCG markerının prediktif gücü yüksek değerlerde, özellikle preeklampsiye yönelik risk artışını yakalamakta ortaya çıkmaktadır.

İkinci trimester AFP düzeyleri, çalışmamızda olumsuz perinatal sonuçlu gebeliklerde anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Üçlü test AFP MoM ortalaması, komplike gebelik grubunda $1,21 \pm 0,58$ iken sağlıklı gebeliklerde $1,02 \pm 0,37$ olarak saptanmıştır. Her ne kadar ortalama değerler arasında mutlak fark görece küçük olsa da, dağılımlara bakıldığında yüksek AFP değerlerinin olumsuz sonuç grubunda belirgin biçimde daha fazla olduğu görülmektedir. Nitekim $\geq 2,5$ MoM üzerinde AFP saptanan 5 olgunun 4'ü komplikasyon yaşamış ve bu olguların %40'ında IUGR, %20'sinde preeklampsi gelişmiştir. Bu sonuç, literatürde vurgulanan “açıklanamayan AFP yüksekliği” kavramını desteklemektedir. İlk olarak 1996'larda Waller ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda, ikinci trimesterde nedeni açıklanamayan maternal serum AFP yüksekliğinin ileride plasenta kaynaklı komplikasyonlar ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüş; özellikle preterm doğum, preeklampsi, IUGR ve abruptio placentae riskinin AFP yüksek olan gebelerde anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir (154). Güncel çalışmalar da bu bağlantıyı doğrulamaktadır. Örneğin Başbuğ ve ark. ülkemizde gerçekleştirdikleri 1.177 gebeliklik bir çalışmada, AFP yüksek ($>2,0$ MoM) gebelerin sonuçlarını normal AFP düzeyli gebelerle karşılaştırmışlar ve yüksek AFP grubunda preterm eylem, EMR, oligohidramnios ve IUGR oranlarının anlamlı şekilde yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (155). Söz konusu çalışmada AFP yüksek grubun doğum haftası ve bebek doğum ağırlıklarının da belirgin şekilde düşük olduğu bildirilmiştir ki bizim çalışmamızda da olumsuz sonuç grubunda ortalama yenidoğan ağırlığı ~ 500 g daha düşük hesaplanmıştır (155). Benzer biçimde Hindistan'da yapılan prospektif bir çalışmada, ikinci trimesterde MS-AFP $>2,0$ MoM saptanan gebelerin %75'inde en az bir advers obstetrik durum geliştiği, oysa normal AFP grubunda bu oranın %26'da kaldığı gösterilmiştir (156). Bu veriler, izah edilemeyen AFP yüksekliğinin güçlü bir risk göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır. Dolayısıyla üçlü test sonucunda NTD olmadığı halde AFP değeri belirgin yüksek çıkan gebelerin sadece detaylı anomali taraması ile bırakılmaması,

aynı zamanda plasental yetmezlik riskleri açısından da yakın takibe alınması önerilir (155, 156) . Bizim çalışmamızda da AFP yüksekliği özellikle IUGR ile ilişki göstermiştir. Olumsuz sonuç grubumuzdaki IUGR olgularının önemli bir kısmında ikinci trimester AFP düzeyleri normalin üzerindeydi. Ayrıca preeklampsi gelişen olgularda da AFP ortalaması bir miktar yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılık eşiğine ulaşmamıştır. Bunun sebebi, preeklampsi grubumuzda yer alan bazı hastaların term döneme yakın preeklampsi geliştirmesi ve bu olgularda IUGR izlenmemesi olabilir; zira literatürde AFP yüksekliğinin daha çok erken başlangıçlı preeklampsi ve eşlik eden IUGR durumlarında belirginleştiği bildirilmektedir (155). Öte yandan, ikinci trimesterde AFP'nin düşük olması durumunda literatürde belirgin bir klinik risk artışı bildirilmemiştir; bizim serimizde de AFP düşük olguların dağılımı sağlıklı ve hasta gruplarda benzerdi. Sonuç olarak eldeki bulgular, yüksek maternal serum AFP düzeyinin plasental fonksiyon bozukluğuna işaret edebileceğini ve bu yönüyle önemli bir tarama parametresi olduğunu göstermektedir.

Üçlü testin bir diğer komponenti olan uE3 düzeyleri açısından çalışmamızda anlamlı bir fark saptanmamıştır. Düşük estriol düzeyleri literatürde bazı advers sonuçlarla ilişkilendirilmiş olsa da bulgular daha sınırlıdır. Özellikle $<0,3$ MoM gibi çok düşük uE3 seviyelerinin fetal steroid sentez işaret edebileceği bilinmektedir. Ancak bu nadir durumlar haricinde, estriolün plasental yetmezlik için hassas bir gösterge olmadığı düşünülmektedir. Sayın ve ark.'nın bir derlemesinde, “üçlü testte e3 düşüklüğü ile IUGR arasında ilişki olabileceği” belirtilmiş, ancak bu ilişkinin tutarlı olmadığı ifade edilmiştir (157). Bazı çalışmalar düşük estriolün ileri gebelik haftalarında erken doğum veya düşük doğum ağırlığı ile bağlantısını araştırırsalar da sonuçlar net değildir. Bizim çalışmamızda olumsuz sonuç grubunda ortalama estriol düzeyi bir miktar düşük olsa da , verilerimize göre bu fark istatistiksel anlam taşımamaktadır. Muhtemelen olgu sayımız, estriol düzeylerindeki küçük farklılıkları saptamak için yetersiz kalmıştır. Ayrıca estriol temel olarak fetal adrenal ve hepatik fonksiyonların bir ürünü olduğundan, plasental patolojiler estriol düzeyine PAPP-A veya AFP kadar yansımayabilir. Nitekim çalışmamızda estriol için belirlenen eşik değerin altında kalan oldukça fazla sayıda olgu bulunmasına rağmen, bu olguların büyük kısmında herhangi bir klinik sorun gelişmediği görülmüştür. Dolayısıyla tek başına estriol düşüklüğünün prediktif değerinin düşük olduğu söylenebilir. İnhibin-A

gibi diğer üçlü/dörtlü test bileşenleri ise çalışmamızda değerlendirilmemiştir; ancak literatürde yüksek inhibin-A düzeylerinin de preeklampsisi ve IUGR ile ilişkili bulunabildiği rapor edilmektedir; örn. dörtlü testte inhibin-A yüksek gelen gebelerde preeklampsisi riskinin 2-3 kat arttığı bildirilmektedir. Bu bağlamda, gelecekte dörtlü test parametrelerini de içeren daha kapsamlı analizler yapmak yerinde olacaktır.

Literatürdeki tüm bu veriler bir arada değerlendirildiğinde, gebelik tarama testlerinde elde edilen biyokimyasal belirteçlerin kromozomal anomali risk tahmininin ötesinde plasental fonksiyon bozukluklarının erken ipuçlarını sağlayabildiği anlaşılmaktadır. Çalışmamız, özellikle AFP ve belirli alt gruplarda hCG için bu öngörü değerinin bizim popülasyonumuzda da geçerli olabileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, tek bir biyobelirtecin duyarlılık ve özgüllüğünün klinik uygulamada yeterli olmadığı da açıktır. Nitekim bizim çalışmamızda da ne PAPP-A ne de hCG tek başına tüm olumsuz sonuçları yakalayabilmiştir. Bu durum literatürde uzun süredir vurgulanmakta ve çok değişkenli yaklaşımların önemi giderek artmaktadır. Son yıllarda geliştirilen algoritmalar, maternal anamnez + uterin arter Doppler + PAPP-A + PlGF gibi parametreleri bir arada kullanarak özellikle preeklampsisi ve erken IUGR için oldukça yüksek öngörü performansına ulaşmıştır. Örneğin FMF tarafından önerilen ilk trimester kombine tarama modelinde preeklampsinin %75-80 oranında öngörülebildiği bildirilmektedir (158, 159). Bu tür modeller henüz tüm ülkelerde rutin uygulanmasa da ülkemizde de 2022 itibarıyla ilk trimester preeklampsisi taraması birçok merkezde başlatılmış durumdadır. Plasental büyüme faktörü (PlGF) gibi yeni biyokimyasal belirteçlerin eklenmesi, PAPP-A ve AFP gibi klasik markerların sınırlılıklarını aşmaya yardımcı olmaktadır (155). Ancak halihazırda üçlü test uygulaması devam ettiğine göre, mevcut markerların verimli kullanımı da önem taşımaya devam etmektedir. Çalışmamız bu açıdan, üçlü testteki bir anormalliğin sadece genetik değil obstetrik prognoz açısından da dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bunun yanında, literatürde farklı merkezlerden elde edilen sonuçlar arasında uyumsuzluklar bulunması dikkat çekicidir. Bizim bulgularımız bazı çalışmalarla uyumlu, bazılarıyla ise farklılık gösterdiğinden, popülasyonlar arası farklar ve çalışma protokollerindeki değişkenlikler sonuçları etkileyebilmektedir. Nitekim literatürde her kurumun kendi hasta popülasyonuna ait verileri temel alan çalışmalar yapmasının bilimsel açıdan önemli olduğu vurgulanmaktadır. Bu tez

alışması da kendi merkezimizdeki verileri ortaya koyarak, literatüre yerel bir katkı sağlamıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar, ileride daha geniş ve çok merkezli çalışmalarla desteklenirse, ülkemiz gebe popölasyonuna özgü tarama testi risk öngörü modellerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir. Sonuç olarak, rutin tarama testlerinde halihazırda kullanılan serum biyokimyasal belirteçler, uygun şekilde değerlendirildiğinde preeklampsi, IUGR, erken doğum gibi kritik obstetrik komplikasyonlar için önceden uyarı işareti verebilir. Bu risk öngörüsünün klinikte başarılı şekilde kullanılabilmesi için, yeni literatür ışığında risk eşiklerinin doğru belirlenmesi, kombine risk hesaplamalarının yapılması ve riskli olarak belirlenen gebelerin yakından izlenmesi gerekmektedir. Çalışmamız, bu alandaki literatüre katkı sunmakla birlikte, söz konusu önlemlerin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

6. SONUÇ

Bu çalışma, birinci ve ikinci trimester tarama testlerinde değerlendirilen serum biyokimyasal belirteçlerin — PAPP-A, hCG, AFP ve uE3 — çeşitli olumsuz perinatal sonuçları öngörme kapasitelerini, tekil gebeliklerden oluşan 773 olguluk bir kohort üzerinden retrospektif olarak değerlendirmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen bulgular, belirli biyobelirteçlerin, özellikle de AFP ve hCG düzeylerinin, spesifik perinatal komplikasyonlarla anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

İlk trimesterde ölçülen PAPP-A ve serbest β -hCG düzeyleri, genel olarak sağlıklı ve olumsuz perinatal sonuçlu gebelikler arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. PAPP-A için eşik değer olarak alınan <0.6 MoM düzeyinin hasta grubunda daha sık gözlenmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.363$). Benzer şekilde, ilk trimester serbest β -hCG düzeyleri de gruplar arasında anlamlı bir dağılım göstermemiştir ($p = 0.134$). Alt grup analizlerinde PAPP-A < 0.60 MoM değerine sahip olguların büyük çoğunluğunda IUGR ve gestasyonel hipertansiyon gibi komplikasyonlara rastlanmış olmakla birlikte, örneklem büyüklüğü bu farkların anlamlılığını destekleyecek düzeyde olmamıştır.

İkinci trimester üçlü testte yer alan AFP düzeyleri ise olumsuz perinatal sonuçlarla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermiştir ($p < 0.001$). Özellikle AFP > 2.5 MoM düzeyi saptanan olguların %80'inde preeklamps, IUGR veya gestasyonel hipertansiyon gibi komplikasyonlar izlenmiştir. Alt grup analizlerinde, IUGR olgularının %40'ında AFP'nin 2.5 MoM üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, literatürde tanımlanan açıklanamayan AFP yüksekliğinin, kromozomal olmayan ancak plasental yetmezlik temelli patolojiler açısından güçlü bir biyobelirteç olabileceği yönündeki görüşleri desteklemektedir.

İkinci trimester hCG düzeyleri, tüm olgu grubu içinde anlamlı farklılık göstermemekle birlikte ($p = 0.085$), preeklamps alt grubunda bu belirtecin ortalama düzeyi 1.30 ± 1.43 MoM ile diğer alt gruplara göre belirgin derecede yüksek saptanmıştır ($p = 0.035$). Bu bulgu, ikinci trimester hCG artışının preeklampsiye özgü bir biyokimyasal profil oluşturabileceğine işaret etmektedir.

Üçlü testin bir diğer parametresi olan unkonjuge estriol (uE3) düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p = 0.309$). Her iki grupta da $uE3 < 0.75$ MoM olan olguların oranı benzer düzeyde bulunmuş, bu belirtecin perinatal sonuç öngörüsünde belirgin bir katkı sunmadığı görülmüştür.

Demografik analizlerde, olumsuz perinatal sonuçlu gebeliklerde yaş ortalamasının daha yüksek olduğu, gravida ve parite ortalamalarının daha düşük olduğu saptanmıştır ($p = 0.020$ ve $p < 0.001$, sırasıyla). Ayrıca, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, sezaryen oranı gibi obstetrik çıktılar da olumsuz sonuç grubunda belirgin derecede farklıdır. Özellikle doğum ağırlığı, sağlıklı grupta ortalama 3284,97 g iken hasta grubunda 2769,15 g olarak kaydedilmiştir ($p < 0.001$).

Alt grup analizleri, AFP ve hCG gibi belirteçlerin, preeklampsisi ve IUGR gibi spesifik tanımlarla daha sık birlikte görüldüğünü göstermektedir. Örneğin, $AFP > 2.5$ MoM saptanan olguların %40'ında IUGR ve %20'sinde preeklampsisi bulunurken, serbest β -hCG > 2.0 MoM olan olguların %16'sında preeklampsisi geliştiği izlenmiştir. Buna karşılık, $uE3 < 0.75$ MoM olan olguların %23,6'sında IUGR ve %15,3'ünde preeklampsisi saptanmış ancak bu ilişkiler istatistiksel düzeyde anlamlılık göstermemiştir.

Çalışmanın Ana Bulguları

PAPP-A düzeyleri, sağlıklı ve olumsuz perinatal sonuçlu gebelikler arasında anlamlı fark göstermemiştir ($p = 0.252$); <0.60 MoM eşik değeri altında olguların oranı hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.363$).

- **İlk trimester serbest β -hCG düzeyleri**, gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir ($p = 0.134$); bu belirtecin tek başına öngörü değeri sınırlı bulunmuştur.
- **İkinci trimester AFP düzeyleri**, olumsuz perinatal sonuçlu gebeliklerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Özellikle $AFP > 2.5$ MoM olan olguların %80'inde preeklampsisi, IUGR veya gestasyonel hipertansiyon gelişmiştir.

- **İkinci trimester hCG düzeyleri**, genel grup karşılaştırmasında sınırda anlamlılık göstermiştir ($p = 0.085$); ancak preeklampsi alt grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p = 0.035$).
- **Unkonjuge estriol (uE3) düzeyleri**, olumsuz perinatal sonuçlarla anlamlı ilişki göstermemiştir ($p = 0.309$); $uE3 < 0.75$ MoM olan olguların oranı gruplar arasında benzer bulunmuştur.
- **Olumsuz perinatal sonuç grubunda**, anne yaşı ortalaması daha yüksek, gravida ve parite ortalamaları ise anlamlı olarak daha düşüktür ($p < 0.05$).
- **Doğum ağırlığı ve Apgar skorları**, olumsuz sonuç grubunda anlamlı derecede daha düşüktür (doğum kilosu farkı ~ 500 gram; $p < 0.001$).
- **Sezaryen oranı**, olumsuz sonuç grubunda anlamlı düzeyde daha yüksektir (%81,1 vs. %44,7; $p < 0.001$).
- **AFP ve hCG yüksekliği**, alt tanısal gruplar içinde özellikle **preeklampsi** ve **IUGR** olgularında daha sık saptanmıştır.
- **PAPP-A ve uE3 gibi belirteçlerin**, bu çalışmada perinatal sonuçlar açısından prediktif değeri sınırlı bulunmuştur.

Sonuç olarak, bu çalışmada elde edilen bulgular; ikinci trimester AFP yüksekliği ve hCG artışının, preeklampsi ve IUGR gibi perinatal komplikasyonlar açısından anlamlı biyokimyasal göstergeler olabileceğini ortaya koymaktadır. Buna karşılık, ilk trimester PAPP-A ve hCG düzeyleri ile estriol düşüklüğünün bu çalışmada anlamlı bir öngörü değeri bulunamamıştır. Elde edilen veriler, klinik izlemin sadece anöploidi taramasıyla sınırlı kalmaması; aynı zamanda plasental fonksiyonların izlenmesinde biyobelirteçlerin kullanılması gerektiğine işaret etmektedir.

Öneriler

İkinci trimester AFP ve hCG düzeylerinde belirgin artış saptanan gebeler, yalnızca fetal anomaliler açısından değil, preeklampsi ve IUGR gibi komplikasyonlar yönünden de dikkatle izlenmelidir. Bu olgular için risk skorlamaları yapılmalı ve gerekli görüldüğünde üçüncü basamak merkezlere sevk veya yakın izlem planlanmalıdır.

Serum biyobelirteçlerin tek başına düşük prediktif değerleri göz önünde bulundurularak, maternal yaş, VKİ, obstetrik öykü ve uterin arter Doppler sonuçları gibi değişkenlerle kombine edilmiş çok değişkenli risk analiz sistemleri uygulanmalıdır.

Mevcut tarama testleri, sadece kromozomal anomalilere yönelik değil, plasental işlev bozukluklarını öngörecektir şekilde yeniden yapılandırılmalı; preeklampsi için ilk trimester taramaları yaygınlaştırılmalıdır.

Daha geniş örneklemli, prospektif, çok merkezli çalışmalarla; her bir biyobelirtecin alt tanı kategorilerindeki öngörü gücü netleştirilmeli ve Türkiye'ye özgü referans eşik değerleri oluşturulmalıdır. Ayrıca, PlGF ve inhibin-A gibi dördü test parametrelerinin bu kapsamda değerlendirilmesi, erken dönem öngörü modellerinin gücünü artırabilir.

Bu bağlamda, çalışmamızın elde ettiği sonuçlar, mevcut tarama testlerinin obstetrik komplikasyonları öngörmedeki potansiyel kullanımına dair literatüre katkı sağlamakta; ancak prediktif değerlerin artırılması için daha kapsamlı analizlerin gerekli olduğunu da ortaya koymaktadır.

KAYNAKÇA

1. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD. First- and second-trimester maternal serum markers for Down syndrome and the prediction of adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol.* 2005;106(6):1349-56.
2. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(1):15-9.
3. Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, et al. First-trimester placentation and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2007;356(21):2105-14.
4. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, et al. Second-trimester triple-marker screening in the prediction of adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(4):1297-303.
5. Poon LC, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(2):142-8.
6. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res.* 2019;124(7):1094-112.
7. Morris RK, Cnossen JS, Bindra R, et al. Serum screening with inhibin-A for early detection of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2008;111(6):1277-85.
8. Park H, Chaiworapongsa T, Dong Z, et al. Inhibin A and other second trimester maternal serum markers for predicting preterm delivery. *J Perinat Med.* 2018;46(3):261-9.
9. Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, et al. Evaluation of 5353 first-trimester Down syndrome screening tests: the influence of medical and obstetric history. *Prenat Diagn.* 2011;31(4):304-12.
10. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. The role of maternal serum markers in first-trimester screening for pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2015;35(7):617-25.
11. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):7-15.

12. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn.* 1997;17(9):821–9.
13. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, et al. First-trimester biochemical markers and the prediction of adverse pregnancy outcomes. *BJOG.* 2008;115(3):387–93.
14. Bahado-Singh RO, et al. Second-trimester triple-marker screening in the prediction of adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(4):1297–303.
15. Poon LC, et al. Maternal serum biomarkers for predicting preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(2):141–9.
16. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):7–15.
17. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn.* 1997;17(9):821–829.
18. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, et al. First-trimester biochemical markers and the prediction of adverse pregnancy outcomes. *BJOG.* 2008;115(3):387–393.
19. Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, et al. Evaluation of first-trimester serum markers to predict small-for-gestational-age offspring. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):925–934.
20. Malone FD, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2001–2011.
21. Bischof P, Meisser A, Campana A. Molecular mechanisms of placental development and trophoblast invasion. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;943:157–162.
22. Oxvig C. The role of PAPP-A in the regulation of IGF bioactivity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;418(Pt 1): 47–54.
23. Laursen LS, Overgaard MT, Soe R, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-4 in a manner dependent on IGF. *FEBS Lett.* 2001;504(1–2):36–40.
24. Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, et al. First-trimester placentation and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2007;356(21):2105–14.

25. Dugoff L, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and risk of adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2004;103(3):634–640.
26. Kuc S, et al. Low PAPP-A is associated with small-for-gestational age neonates and preterm delivery. *Prenat Diagn.* 2011;31(4):367–372.
27. Spencer K. The influence of maternal weight, smoking and fetal sex on PAPP-A and free beta-hCG in the first trimester. *Prenat Diagn.* 2000;20(7):629–637.
28. Cole LA. hCG, the wonder of today's science. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10:24.
29. Spencer K. Free beta hCG and PAPP-A in Down's syndrome screening. *Prenat Diagn.* 2000;20(6): 511–518.
30. Rao CV. Multiple roles of hCG in human pregnancy. *Indian J Med Res.* 2001;113:163–172.
31. Malone FD, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2001–11.
32. Tul N, et al. Serum free β -hCG and PAPP-A in first trimester and adverse pregnancy outcome. *J Perinat Med.* 2003;31(4):307–313.
33. Sirohiwal D, et al. Usefulness of serum β -hCG and PAPP-A in prediction of early pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;279(2):175–179.
34. Kuc S, et al. Evaluation of serum markers in predicting perinatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):925–934.
35. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):45–67.
36. Salomon LJ, et al. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(1):116–126.
37. Souka AP, et al. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(3):232–236.
38. Pandya PP, et al. Screening for chromosomal abnormalities at 10–14 weeks: the role of NT. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1995;5(5):361–362.
39. Malone FD, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2001–2011.

40. Hyett JA, et al. Increased nuchal translucency at 10–14 weeks of gestation and the risk of serious cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10(4):242–246.
41. Sepulveda W, et al. Fetal nuchal translucency thickness: clinical use and significance. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(3):188–193.
42. ACOG Practice Bulletin No. 77. Screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol.* 2007;109(1):217–227.
43. Malone FD, et al. First- and second-trimester evaluation of risk for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2001–2011.
44. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ.* 1988;297(6653):883–887.
45. Dugoff L, et al. The utility of maternal serum analytes in identifying adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2005;106(2):249–257.
46. Kuc S, et al. Serum screening markers and their role in predicting obstetric complications. *Prenat Diagn.* 2011;31(4):367–372.
47. Benn PA, et al. Comparison of screening tests for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62(3):139–147.
48. Gitlin D, et al. Synthesis of alpha-fetoprotein by liver, yolk sac, and gastrointestinal tract of the human conceptus. *Cancer Res.* 1972;32(5):979–982.
49. Deutsch HF. Chemistry and biology of alpha-fetoprotein. *Adv Cancer Res.* 1991;56:253–312.
50. Tulchinsky D, et al. Estriol production and metabolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;112(8):1095–1100.
51. Wald NJ, et al. Maternal serum screening for Down syndrome in early pregnancy. *BMJ.* 1988;297(6653):883–887.
52. Benn PA, et al. Maternal serum screening for fetal chromosomal abnormalities. *Clin Chem.* 1999;45(12):2105–2113.
53. Dugoff L, et al. First- and second-trimester maternal serum markers for prediction of adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2004;103(3):631–638.

54. Mizejewski GJ. Biological roles of alpha-fetoprotein during pregnancy and perinatal development. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004;229(6):439–463.
55. McDonald AD, et al. Estriol in pregnancy and its clinical value. *Lancet*. 1966;288(7459):1048–1051.
56. Wald NJ, et al. Maternal serum screening for Down syndrome in early pregnancy. *BMJ*. 1988;297(6653):883–887.
57. Malone FD, et al. First- and second-trimester evaluation of risk for Down's syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2001–2011.
58. Dugoff L, et al. The association between second-trimester maternal serum markers and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1446–1451.
59. Waller DK, et al. Maternal serum estriol concentrations and risk of fetal death. *Obstet Gynecol*. 2000;95(4):545–550.
60. Robertson DM, et al. Molecular and cellular biology of inhibin and activin. *Trends Endocrinol Metab*. 1992;3(8):299–306.
61. Petraglia F, et al. Inhibin A and B in pregnancy. *Mol Cell Endocrinol*. 1996;125(1–2):131–137.
62. Wald NJ, et al. Maternal serum inhibin-A levels in pregnancies with Down syndrome. *Prenat Diagn*. 1996;16(2):143–153.
63. Malone FD, et al. First- and second-trimester evaluation of risk for Down's syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2001–2011.
64. Dugoff L, et al. The utility of maternal serum inhibin A in predicting adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2004;103(3):631–638.
65. Cleary-Goldman J, et al. Inhibin A as a marker for preeclampsia and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3):1162–1166.
66. Levine RJ, et al. Soluble endoglin and other markers in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355(10):992–1005.
67. Dugoff L, et al. The association between maternal serum markers and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1446–1451.
68. Spencer K, et al. First trimester maternal serum PAPP-A and β -hCG concentrations and adverse pregnancy outcomes. *Prenat Diagn*. 2002;22(9):775–779.

69. Ong CY, et al. The role of first trimester PAPP-A and β -hCG in predicting pre-eclampsia and SGA. *BJOG*. 2000;107(10):1335–1340.
70. Audibert F, et al. Maternal serum markers in pregnancy and their association with adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(1):183–188.
71. Wald NJ, et al. Maternal serum alpha-fetoprotein levels and pregnancy outcome. *Prenat Diagn*. 1984;4(1):35–45.
72. Benn PA, et al. Maternal serum screening for fetal chromosomal abnormalities and adverse outcomes. *Clin Chem*. 1999;45(12):2105–2113.
73. Waller DK, et al. Low maternal estriol and risk of fetal death. *Obstet Gynecol*. 2000;95(4):545–550.
74. Cleary-Goldman J, et al. Second trimester maternal serum inhibin A levels and adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3):1162–1166.
75. Levine RJ, et al. Soluble endoglin and other markers in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355(10):992–1005.
76. Lawn JE, et al. Stillbirths: Where? When? Why? *Lancet*. 2011;377(9775):1448–1463.
77. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn*. 2004;24(2):118–9.
78. FIGO Pregnancy and NCD Committee. FIGO initiative on pre-eclampsia (PE): maternal serum markers and screening approaches. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;154(3):343–53.
79. van den Berg I, Willemsen SP, Steegers EA, Hofman A, Jaddoe VW, Steegers-Theunissen RP. Estriol levels in pregnancy and their association with large-for gestational-age infants. *Obstet Gynecol*. 2021;138(6):1045–53.
80. Goldenberg RL, et al. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75–84.
81. Villar J, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Surv*. 2003;58(7):509–520.
82. Redman CWG, Sargent IL. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta*. 2009;30 Suppl A:S38–42.
83. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e237.

84. Payne B, Magee LA, von Dadelszen P Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2011 Aug;25(4):449-62. Epub 2011 Apr 1.
85. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Hypertension Guideline Committee, Magee LA, Audibert F, Bujold E, CôtéAM, Douglas MJ, Eastabrook G, Firoz T, Gibson P, Gruslin A, Hutcheon J, Koren G, Lange I, Leduc L, Logan AG, MacDonell KL, Moutquin JM, Sebbag I J Obstet Gynaecol Can. 2014 May;36(5):416-38.)
86. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L, Global Pregnancy Collaboration Hypertension. 2021;77(5):1430. Epub 2021 Mar 29
87. Lisonkova S, Joseph KS Am J Obstet Gynecol. 2013 Dec;209(6):544.e1-544.e12. Epub 2013 Aug 22.
88. Harmon QE, Huang L, Umbach DM, Klungsøyr K, Engel SM, Magnus P, Skjærven R, Zhang J, Wilcox AJ Obstet Gynecol. 2015;125(3):628.
89. Erken başlangıçlı ve geç başlangıçlı fetal büyüme kısıtlılığında plasenta patolojisi. Mifsud W, Sebire NJ Fetal Diagn Ther. 2014;36(2):117-28. Epub 2014 2 21.
90. Erken ve geç preeklampsi: Hastalığın latent fazında iki farklı maternal hemodinamik durum. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP Hipertansiyon. 2008;52(5):873. Epub 2008 29 Eylül.).
91. *Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Koleji (ACOG) Uygulama Bülteni No. 222: Gestasyonel Hipertansiyon ve Preeklampsi. Obstet Gynecol 2020; 135:e237*
92. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Sibai BM Obstet Gynecol. 2004;103(5 Pt 1):981.
93. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;122(5):1122–31.
94. 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(4):1446–51.

95. Cowans NJ, Spencer K. First trimester maternal serum placental growth factor and PAPP-A as markers for hypertensive disorders in pregnancy. *Prenat Diagn.* 2005;25(10):912–7.
96. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al. Can changes in angiogenic biomarkers between the first and second trimesters of pregnancy predict preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(5):390.e1–8.
97. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672–83.
98. Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, et al. Prospective study of the association of human chorionic gonadotropin with pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(4):1015–20.
99. Audibert F, Gagnon A. Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2011;33(7):754–67.
100. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2002;99(3):490–6.
101. Magee LA, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4(2):105–145.
102. Poon LC, et al. First-trimester prediction of hypertensive disorders. *Hypertension.* 2009;53(5):812–818.
103. Spencer K, Cowans NJ. Serum PAPP-A levels in early pregnancy and association with hypertensive disorders. *Prenat Diagn.* 2008;28(9):785–789.
104. Bahado-Singh RO, et al. Second-trimester triple marker screening and gestational hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(1):148–153.
105. Khan F, et al. Prediction of gestational hypertension using first trimester PAPP-A. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(5):1622–1629.
106. Chavez MR, et al. Fetal cerebellar development: normative biometric data. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(5):1711–1715.
107. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM *Lancet.* 1992;339(8788):283.
108. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number

- 3, April 2012). Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):B2.
109. Unterscheider J, O'Donoghue K, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, Hunter A, Morrison JJ, Burke G, Dicker P, Tully EC, Malone FD *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:63. Epub 2014 Feb 11.
110. Fetal Growth Restriction: ACOG Practice Bulletin, Number 227. *Obstet Gynecol.* 2021;137(2):e16.
111. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, Hecher K, Kingdom J, Poon LC, Salomon LJ, Unterscheider J *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(2):298.
112. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, Wynia K, Ganzevoort W *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):333.
113. Savchev S, Figueras F, Sanz-Cortes M, Cruz-Lemini M, Triunfo S, Botet F, Gratacos E *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(2):99. Epub 2013 Nov 6.
114. Eixarch E, Meler E, Iraola A, Illa M, Crispi F, Hernandez-Andrade E, Gratacos E, Figueras F *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(7):894.
115. Bernstein IM, et al. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1 Pt 1):198–206.
116. Spencer K, et al. Maternal serum PAPP-A and free β -hCG in association with fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2005;25(4):336–40.
117. Goetzinger KR, et al. First-trimester serum analytes and the risk of small-for-gestational-age fetus. *Obstet Gynecol.* 2010;115(6):1233–8.
118. Dugoff L, et al. Quad screen markers and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(6):2210–5.
119. Poon LC, et al. Screening for small for gestational age at 11–13 weeks. *Prenat Diagn.* 2013;33(8):742–8.
120. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9606):75–84.

121. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth. *Lancet*. 2012;379(9832):2162–72.
122. Dugoff L, et al. First trimester maternal serum PAPP-A and free-beta human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1446–51.
123. Wang Y, et al. Second trimester maternal serum markers and the risk of preterm delivery. *Prenat Diagn*. 2009;29(7):590–5.
124. Smith GC, Shah I, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Nelson SM. Pregnancy-associated plasma protein A and alpha-fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 2006;107(1):161–6.
125. Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, et al. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ*. 2002;325(7359):301.
126. WHO. Low birthweight: Country, regional and global estimates. UNICEF, 2004.
127. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 1987;65(5):663–737.
128. Smith GC, et al. First-trimester PAPP-A and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2006;355(21):2105–13.
129. Bahado-Singh RO, et al. The role of second-trimester biochemical markers in predicting low birth weight. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(4):1033–40.
130. Dugoff L, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and adverse outcomes. *Obstet Gynecol*. 2004;103(3):634–40.
131. Silver RM. Fetal death. *Obstet Gynecol*. 2007;109(1):153–67.
132. Heazell AE, et al. Stillbirth: a review of causes, risk factors and prevention. *Lancet*. 2016;387(10018):587–603.
133. Dugoff L, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and β -hCG in prediction of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1446–51.
134. Yaron Y, et al. Second-trimester maternal serum screening in the prediction of fetal death. *Prenat Diagn*. 2002;22(1):27–31.

135. Spencer K, Cowans NJ, et al. Low maternal serum PAPP-A levels and risk of stillbirth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(1):95–100.
136. Huttly WJ, et al. Elevated mid-trimester AFP and adverse outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;17(1):29–33.
137. Hintz SR, et al. Neonatal intensive care unit practices and outcomes. *Pediatrics.* 2015;135(1):e65–e72.
138. Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(3):183–96.
139. Dugoff L, et al. First-trimester PAPP-A and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2004;103(3):634–40.
140. Spong CY, et al. Elevated second-trimester inhibin A and adverse perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(2):397–400.
141. Wald NJ, et al. Second trimester screening for Down's syndrome and serious fetal abnormalities. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(4):283–9.
142. Goetzinger KR, et al. First-trimester serum analytes and prediction of NICU admission. *Am J Perinatol.* 2014;31(6):519–24.
143. ACOG Practice Bulletin No. 222: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237–e260.
144. Antsaklis P, Fasoulakis Z, Theodora M, Diakosavvas M, Kontomanolis EN. Association of Low Maternal Pregnancy-associated Plasma Protein A with Adverse Perinatal Outcome. *Cureus.* 2019;11(6):e4912.
145. Smith GC, 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002;87(4):1762-7.
146. Ataman Yıldırım Z, Tuğrul Ersak D, Timur B, Kahyaoğlu S. The Predictive Value of First and Second Trimester Screening Test Biomarkers in Preeclampsia. *Forbes Journal of Medicine.* 2022;3(1).
147. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse

- pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenatal diagnosis*. 2017;37(3):253-65.
148. Côté M-L, Giguère Y, Forest J-C, Audibert F, Johnson JA, Okun N, et al. First-Trimester PLGF and PAPP-A and the risk of placenta-mediated complications: PREDICTION prospective study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2024;47(2):102732.
 149. Cignini P, Savasta LM, Gulino FA, Vitale SG, Mangiafico L, Mesoraca A, 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. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2016;293(6):1227-33.
 150. Sirikunalai P, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, et al. Associations between maternal serum free beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) levels and adverse pregnancy outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2016;36(2):178-82.
 151. Litwińska E, Litwińska M, Oszukowski P, Szaflik K, Litwiński W, Korcz M, et al. Biochemical markers in screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Ginekologia polska*. 2015;86(8).
 152. Dugoff L. First-and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;115(5):1052-61.
 153. Antwi E, Amoakoh-Coleman M, Vieira DL, Madhavaram S, Koram KA, Grobbee DE, et al. Systematic review of prediction models for gestational hypertension and preeclampsia. *PLoS One*. 2020;15(4):e0230955.
 154. Waller DK, Lustig LS, Cunningham GC, Feuchtbaum LB, Hook EB. The association between maternal serum alpha-fetoprotein and preterm birth, small for gestational age infants, preeclampsia, and placental complications. *Obstetrics & Gynecology*. 1996;88(5):816-22.
 155. Başbuğ D, Başbuğ A, Gülerman C. Is unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein still important predictor for adverse pregnancy outcome? *Ginekol Pol*. 2017;88(6):325-30.
 156. Karya U, Kumari S, Rani A, Singh S. Clinical significance of unexplained elevated maternal serum alpha feto-protein in second trimester of

- pregnancy. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2018;7(6):2246.
157. Sayın NC, Canda MT, Ahmet N, Arda S, Süt N, Varol FG. The association of triple-marker test results with adverse pregnancy outcomes in low-risk pregnancies with healthy newborns. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2008;277(1):47-53.
158. Zwertbroek EF, Groen H, Fontanella F, Maggio L, Marchi L, Bilardo CM. Performance of the FMF first-trimester preeclampsia-screening algorithm in a high-risk population in the Netherlands. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2021;48(2):103-11.
159. Guerby P, Audibert F, Johnson J-A, Okun N, Giguère Y, Forest J-C, et al. Prospective validation of first-trimester screening for preterm preeclampsia in nulliparous women (PREDICTION Study). *Hypertension*. 2024;81(7):1574-82.