

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
4. KADIN DOĞUM KLİNİĞİ

DOWN SENDROMU TARAMASINDA
KULLANILAN BİRİNCİ VE İKİNCİ TRİMESTER SERUM
BELİRTEÇLERİNİN GEBELİK KOMPLİKASYONLARI
İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. LALE TÜRKGELDİ

İstanbul – 2010

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
4. KADIN DOĞUM KLİNİĞİ

DOWN SENDROMU TARAMASINDA
KULLANILAN BİRİNCİ VE İKİNCİ TRİMESTER SERUM
BELİRTEÇLERİNİN GEBELİK KOMPLİKASYONLARI
İLE İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. LALE TÜRKGELDİ

Danışman
Doç. Dr. NEŞE YÜCEL

İstanbul – 2010

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
PREEKLAMPSİ VE FETAL GELİŞİM KISITLILIĞININ PATOFİZYOLOJİSİ. .	5
PREEKLAMPSİ VE FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI İÇİN PRENATAL	
TARAMA.....	6
PLASENTA	8
PLASENTA PROTEİNLERİNİN KLİNİK KULLANIMI.....	9
DOWN SENDROMU İÇİN PRENATAL TARAMA.....	9
1. VE 2. TRİMESTER MATERNAL SERUM BELİRTEÇLERİ VE İLİŞKİLİ	
PATOLOJİLER.....	11
GEREÇ ve YÖNTEM.....	16
BULGULAR.....	18
TARTIŞMA.....	28
SONUÇ.....	34
KAYNAKLAR.....	35

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince engin bilgi ve deneyimleri ile eğitimimi sağlayan, hem tıbbi hem de manevi açıdan her zaman desteğini hissettiğim çok değerli hocam Sn. Doç. Dr. Neşe Yücel'e,

Yetişmemde çok değerli katkıları bulunan değerli hocam Sn. Doç. Dr. Necdet Süer'e,

Hastanemiz başhekimi Sn. Prof. Dr. Hamit Okur'a,

Beş yıllık uzmanlık eğitimim süresince her nöbette anlayış ve hoşgörüyle bilgilerini paylaşan başta Doç. Dr. Gökhan Göynüner, Op. Dr. Ahmet Tekşen, Op. Dr. Gamze Yetim Erdem, Op. Dr. Ergün Bilgiç, Op. Dr. Cemalettin Özarpacı, Op. Dr. Aykut Coşkun ve Op. Dr. Arzu Özdemir olmak üzere tüm uzman ağebey ve ablalarım,

Hastaneye başladığım günden itibaren bana büyük yakınlık gösteren, sıcak dostlukları ve rehberlikleriyle hayat boyu sevgiyle hatırlayacağım Sevil Ateş Eren, Furkan Kayabaşoğlu, Serkan Aydoğdu ve Roza Gül Özerden'e,

Hem zorlu hem tatlı anlarımı paylaştığım ve beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum küçük büyük tüm asistan arkadaşlarıma,

Yardımlarını hiç esirgemeyen başta Hikmet Camlı olmak üzere tüm hemşire ve ebe hanımlara,

Varlıklarını hiçbirşeye değişmeyeceğim, her zaman kalbimde hissettiğim canım annem, babam ve kardeşim'e,

Her günüme ayrı bir değer katan hayatımın vazgeçilmez parçası sevgili eşime, Teşekkür ederim.

Lale Türkgeldi

KISALTMALAR

AFP	: Alfa fetoprotein
CRL	: Fetal crown rump length
DM	: Diabetes mellitus
uE3	: Ankonjüge estriol
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
GIH	: Gebeliğin indüklediği hipertansiyon
hPL	: Human plasental laktojen
HT	: Hipertansiyon
IGF	: İnsulin-like growth factor
IGFBP	: İnsulin-like growth factor binding protein
IUGR	: İntrauterin gelişme kısıtlılığı
IUFÖ	: İntrauterin fetal ölüm
MoM	: Multiple of median
NT	: Nukal translusensi
OR	: Odds ratio
PAPP-A	: Pregnancy associated plasma protein A
SGA	: Small for gestational age
β-hCG	: Beta human chorionic gonadotrophin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Preeklampsi ve IUGR için risk faktörleri.....	7
Tablo 2: Preeklampsi ve IUGR için potansiyel tarama testleri.....	8
Tablo 3: Down sendromu taramasında kullanılan testlerin tanımları.....	10
Tablo 4: Down sendromu, diğer kromozomal hastalıklar ve SLOS'da maternal serum belirteçleri.....	12
Tablo 5: 1.trimester kombine test ve 2. trimester AFP ile tarama yapılan hastalarda kötü obsterik sonuçların prevelansı	18
Tablo 6: 2. trimester üçlü tarama testi yapılan hastalarda kötü obsterik sonuçların prevelansı	19
Tablo 7: Preeklampsili olgularda maternal serum analitlerinin median MoM değerleri.....	19
Tablo 8: IUGR olgularında maternal serum analitlerinin median MoM değerleri.....	20
Tablo 9: İntrauterin fetal ölüm olgularında maternal serum analitlerinin MoM değerleri.....	20
Tablo 10: Oligohidramnioslu gebelerde maternal serum analitlerinin MoM değerleri.....	21
Tablo 11: 1. trimester kombine test ve 2. trimester AFP ile tarama yapılan hastalarda normal ve gebelik komplikasyonları gelişen olguların karşılaştırılması	24
Tablo 12: 2. trimester üçlü test serum analitleri ile tarama yapılan hastalarda normal ve gebelik komplikasyonları gelişen olguların karşılaştırılması	25
Tablo 13: 1. trimester kombine test parametrelerinin ve 2. trimester AFP'nin gebelik komplikasyonlarını saptama performansını gösteren ROC analizi.....	26
Tablo 14: 2. trimester üçlü tarama testi parametrelerinin gebelik komplikasyonlarını saptama performansını gösteren ROC analizi.....	27

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Preeklampsi, oligohidramnios, fetal gelişim kısıtlılığı olgularında ve normal gebelerde 1. trimester serum hCG düzeyleri.....	21
Şekil 2: Preeklampsi, oligohidramnios, fetal gelişim kısıtlılığı olgularında ve normal gebelerde 1. trimester serum PAPP-A düzeyleri.....	22
Şekil 3: Preeklampsi, oligohidramnios, fetal gelişim kısıtlılığı olgularında ve normal gebelerde 2. trimester serum AFP düzeyleri.....	22
Şekil 4: Preeklampsi, intrauterin fetal ölüm ve fetal gelişim kısıtlılığı olgularında ve normal gebelerde 2. trimester serum hCG seviyeleri.....	23
Şekil 5: Preeklampsi, intrauterin fetal ölüm ve fetal gelişim kısıtlılığı olgularında ve normal gebelerde 2. trimester serum uE3 seviyeleri.....	23
Şekil 6: Gebelik komplikasyonlarının taramasında 1. trimester kombine test parametreleri ve 2. trimester AFP MoM değerlerinin sensitiviteye karşı spesifisitelerini gösteren ROC eğrisi	26
Şekil 7: Gebelik komplikasyonlarının taramasında 2. trimester üçlü tarama testi parametrelerinin sensitiviteye karşı spesifisitelerini gösteren ROC eğrisi.....	27

ÖZET

DOWN SENDROMU TARAMASINDA KULLANILAN BİRİNCİ VE İKİNCİ TRİMESTER MATERNAL SERUM BELİRTEÇLERİNİN GEBELİK KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Down sendromu taramasında kullanılan ilk trimester maternal serum PAPP-A ve serbest β -hCG düzeyleri ile ikinci trimester AFP, hCG ve uE3 düzeylerinin gebelik komplikasyonları ile ilişkisinin araştırılması

Gereç ve Yöntem: Temmuz 2009 ve Ocak 2010 arasında S. B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine doğum amacıyla başvuran ve ilk trimester veya ikinci trimester tarama testleri ve rutin takipleri yapılmış 213 gebelik incelendi. Preeklampsi, fetal gelişim kısıtlılığı, intrauterin fetal ölüm ve oligohidramnios gelişen gebelerde birinci trimester PAPP-A ve serbest β -hCG düzeyleri ile ikinci trimester AFP, hCG ve uE3 MoM değerleri; komplikasyon gelişmeyen gebelerin maternal serum belirteçleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: 0.4 MoM altında PAPP-A düzeyleri preeklampsi ve fetal gelişim kısıtlılığı ile ilişkili bulundu. 2.5 MoM üzerinde AFP düzeyleri çalışmada incelenen tüm gebelik komplikasyonları ile ilişkili bulundu. 0.5 MoM altında uE3 seviyeleri preeklampsi ile ilişkili bulunurken, 3 MoM üzeri 2. trimester hCG düzeyleri fetal gelişim kısıtlılığı ile ilişkili bulundu. 0.5 MoM altında 1. trimester serbest hCG düzeyleri ile hiçbir gebelik komplikasyonu arasında ilişkili saptanmadı.

Sonuç: Down sendromu taramasında kullanılan serum belirteçleri ile gebelik komplikasyonları arasında anlamlı ilişkiler vardır; ancak, gebelik komplikasyonlarını öngörmedeki düşük sensitivite ve pozitif prediktif değerlerinden dolayı bu parametrelerin komplikasyonları taramadaki etkinlikleri zayıftır.

Anahtar kelimeler: AFP, hCG, PAPP-A, fetal gelişim kısıtlılığı, intrauterin fetal ölüm, oligohidramnios, preeklampsi, uE3

ABSTRACT

FIRST AND SECOND TRIMESTER MATERNAL SERUM DOWN SYNDROME MARKERS AND ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES

Purpose: To investigate the relationship between first and second trimester maternal serum analytes used in the screening of Down syndrome and pregnancy complications.

Materials and Methods: Two hundred and thirteen pregnant women admitted to the Göztepe Training and Research Hospital for delivery between July 2009 and January 2010 who had undergone first or second trimester screening for Down syndrome were included into the study. First trimester maternal serum levels of PAPP-A and free hCG or second trimester maternal serum levels of AFP, hCG and uE3 were compared between pregnancies complicated with preeclampsia, intrauterine growth retardation, intrauterine fetal death or oligohydramnios and maternal serum analyte levels of uncomplicated pregnancies.

Results: PAPP-A levels lower than 0.4 MoMs were associated with an increased risk of preeclampsia and fetal growth retardation. AFP levels over 2.5 MoMs were associated with all of the adverse outcomes evaluated in the study including preeclampsia, fetal growth retardation, intrauterine fetal demise and oligohydramnios. While decreased levels of uE3 of less than 0.5 MoM were found to be associated with an increased incidence of preeclampsia, elevated second trimester hCG levels over 3.0 MoMs were associated with fetal growth retardation. No significant relationship could be established between low first trimester free hCG levels (less than 0.5 MoMs) and any of the adverse outcomes.

Conclusion: There are significant associations between first and second trimester maternal serum Down syndrome analytes and adverse pregnancy outcomes.

However, due to their low sensitivity and positive predictive values, these analytes are not proven to be effective in the screening of adverse pregnancy outcomes.

Key words: AFP, hCG, PAPP-A, fetal growth retardation, oligohydramnios, preeclampsia, uE3



GİRİŞ ve AMAÇ

Preeklampsi ve fetal gelişim kısıtlılığı; fetal, maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerindendir (1). Bu hastalıkları önlemek için henüz kanıtlanmış etkili bir metod yoktur. Yine de gebelik komplikasyonları açısından yüksek riskli hastaların erken tanısı amacıyla, prenatal bakımda son elli yılda büyük ilerlemeler kayıt edilmiştir (2). Yüksek riskli gebelerin saptanması sayesinde bu hastalara uygulanabilecek yoğun monitorizasyon ile hastalığın klinik bulgularının erken tanınması ve gelişebilecek ciddi komplikasyonların önlenmesi sağlanabilir.

Preeklampsi ve fetal gelişme geriliğinin semptom ve bulguları, genellikle ikinci ve üçüncü trimesterda ortaya çıksa da, altta yatan patoloji çoğunlukla gebeliğin daha erken safhalarında gelişir (3). Bu nedenle yüksek riskli hasta grubunun erken saptanması, plasental yapının daha iyi oluşması ve hastalık prevelansının azalması amacıyla birinci trimesterdan itibaren uygulanabilecek farmakolojik tedavilerin geliştirilebilmesi için de önem arz etmektedir.

Plasental ve fetal ürünlerin maternal serum seviyeleri, maternal yaşla beraber Down sendromu riski taşıyan gebelerin taramasında 1989 yılından beri kullanılmaktadır (4). Bu uygulamaların asıl amacı Down sendromunun saptanması olsa da, anormal maternal serum belirteçi tarama sonuçları başka fetal anomalilerin, kromozomal defektlerinin ve gebelik komplikasyonlarının varlığını da düşündürebilmektedir.

Literatürde birinci ve ikinci trimester maternal serum belirteçlerinin kötü obstetrik sonuçlarla ilişkili olabileceğine dair çeşitli yayınlar bulunmaktadır. Ancak

maternal serum belirteçlerinin kötü gebelik sonuçları ile ilişkileri ve komplikasyon riskini tahmin edebilmedeki klinik yararları konusundaki veriler çelişkilidir.

Bu çalışmadaki amaç, S. B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesinde prenatal takipleri yapılan gebelerde Down sendromu taramasında kullanılan birinci ve ikinci trimester maternal serum belirteçlerinin preeklampsi, fetal gelişme kısıtlılığı, intrauterin fetal ölüm ve oligohidramnios ile ilişkilerini araştırmaktır.



GENEL BİLGİLER

GEBELİK KOMPLİKASYONLARI

Antenatal veya perinatal bakımın amacı fetomaternal morbidite ve mortaliteyi mümkün olan en düşük seviyeye indirmektir. Gelişmiş ülkelerde perinatal ölümlerin önemli bir kısmı letal malformasyon ve genetik hastalıklar gibi önlenemez nedenlere bağlıdır (5). Bu nedenler dışında olumsuz obstetrik sonuçlar ile ilgili epidemiyolojik iki ana faktör, erken doğum ve plasentaya ait sorunlar veya plasenta yetmezliğidir. Plasentasyon sorunu veya plasenta yetmezliği; fetal gelişim kısıtlılığı (IUGR, intrauterin growth retardation), intrauterin fetal ölüm (İUFÖ) ve yenidoğanda nörolojik hasrara neden olabilir. Plasenta yetmezliğine bağlı gelişen intrauterin hipoksi ve perinatal asfiksi, perinatal mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerindendir (6).

Preeklampsi, gebeliklerin %2-7' sinde rastlanan, nedeni tam olarak ortaya konamamış gebeliğe bağlı bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde gebeliğe bağlı anne ölümlerinin %15-20'si preeklampsi nedeniyle olmaktadır (7). Preeklampsi, gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinuri olarak tanımlanır. Ancak mevcut durum, vücudun tüm sistemlerini ilgilendiren sistemik ve komplike bir sendromdur. Anne ve fetus birarada etkilenir. Annede renal, hepatik, serebral ve koagülasyon sistemlerinde bozukluklara; fetusta ise gelişme kısıtlılığı, fetal distres, fetal ölüm ve erken doğuma neden olabilir. Molar gebeliklerde ve abdominal gebeliklerde görülebilmesi nedeniyle, preeklampsinin gelişmesi için fetusa ve uterusu gereksinim yoktur ancak plasantanın varlığı zorunludur. Dolyısıyla preeklampsi,

plasentaya ve plasenta oluşumundaki bozukluklara bağlı olarak gelişen bir gebelik patolojisi (6).

Fetal gelişim kısıtlılığı, fetusun genetik olarak belirlenmiş ideal boyutuna ve büyüklüğüne ulaşamaması durumudur. IUGR olgularında tahmini fetal ağırlık veya abdomen çevresi ölçümü, mevcut gebelik haftası için %10'luk persantilin veya 2.5 standard deviasyonun altındadır. Fetal gelişim kısıtlılığı sıklığı %5-7 dolaylarında bildirilmektedir (8). IUGR klinik olarak ortaya çıkış zamanına göre 'erken' veya 'geç' ortaya çıkan IUGR' olarak sınıflandırılabilir. Erken ortaya çıkan IUGR, genellikle 32. gebelik haftasından önce doğumun gerçekleştirilmesi gereken, perinatal morbidite ve mortalitenin yüksek olduğu olgulardır. Konjenital enfeksiyonlar, kromozomal ve genetik anomaliler ve ağır plasenta yetmezlikleri, erken ortaya çıkan IUGR nedenleridir. Geç ortaya çıkan IUGR ise genellikle asimetrik gelişim kısıtlılığı ile seyreden ve çoğunlukla hafif plasenta yetmezliği sonucu oluşan gelişim kısıtlıklarıdır (9).

Oligohidramnios, gebelik haftasına göre beklenen düzeyden az miktarda amniotik sıvı olmasıdır. İkinci trimesterde oligohidramnios saptanan hastalarda altta yatan nedenler arasında fetal renal ve üriner sistem anomalileri öne çıkar. Ancak membran rüptürüne ek olarak maternal ve plasental faktörler de ikinci trimesterde oligohidramnios neden olabilir. Üçüncü trimesterde tanı konan oligohidramnios olguları genellikle preterm prematür membran rüptürü ya da preeklampsi veya diğer maternal vasküler hastalıklar nedeniyle gelişen uteroplasental yetmezlik ile ilişkilidir. Oligohidramnios sıklıkla uteroplasental yetmezliğe bağlı fetal gelişim kısıtlılığına da eşlik eder. Hipoksiye bağlı olarak kan akımının vital organlara yeniden dağılması ve dolayısıyla böbrek perfuzyonunun azalması nedeniyle fetal idrar yapımındaki düşüş, oligohidramniosun altta yatan mekanizması olarak öne sürülmektedir (6).

İntrauterin fetal ölüm, 24. gebelik haftasından sonra gelişen gebelik kayıpları olarak tanımlanmaktadır (10). Fetal ölümlerin nedenleri arasında gelişme geriliği, enfeksiyon, abruptio plasenta, fetal anomali, fetomaternal kanama, umbilikal kordonun sıkışması ve hidrops fetalis yer alır; ancak, fetal ölümlerin çoğunun, özellikle de gebeliğin geç evresinde görülenlerin nedeni bilinmemektedir. İdiopatik nedenlerden sonra fetal ölümlerin en sık nedeni fetal gelişme kısıtlılığıdır. Hem gelişme geriliğinin hem de fetal ölümün nedeni olarak plasental disfonksiyon düşünülmektedir. Gelişme geriliği olan bir fetusta intrauterin ölüm riskinin, normal boyutlardaki bir fetusa göre 5-7 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (11).

PREEKLAMPSİ VE FETAL GELİŞİM KISITLILIĞININ PATO FİZYOLOJİSİ

Preeklampsisi, fetal gelişim geriliği ve intraüterin fetal ölümlerde altta yatan patofizyolojik mekanizmalar büyük ölçüde benzerlik gösterir ve bu olgularda spiral arter vaskülopatisi mevcuttur (12). Kaynağının ne olduğu tam anlamıyla bilinmemekle beraber, preeklampsinin multifaktöriyel sebeplere bağlı olduğu ve patogeneizde plasentanın merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda preeklampsisi patofizyolojisi ile ilgili daha aydınlatıcı bulgular ortaya çıkmıştır (13). 3. Plasantasyonun erken evrelerde iyi oluşmadığı iki evreli bir model ileri sürülmüştür. İlk patolojik evre, endovasküler trofoblastların maternal damarlara invaze olarak spiral arterlerde normalde varolan düz kas dokusu yerine nonkontraktil matriks materyali yerleştirmesi ile karakterize normal fizyolojik olayın gerçekleşmemesi nedeniyle oluşur. Normalde bu fizyolojik olay, intervillöz aralığın perfüzyonunu sağlayan yüksek akımlı ve düşük dirençli damarsal yapının oluşmasını sağlar (14). Bu olay, ilerleyen gebelik haftalarıyla uterin arter direncinin azalmasını sağlar. Trofoblast invazyonunun gerçekleşmemiş olması, maternal damarlarda düz kas yapısının ve yüksek dirençli akımın devam etmesine neden olur. Bu değişimin gerçekleşmemesi; hipoperfüzyon, hipoksiye bağlı reperfüzyon hasarı, oksidatif stres oluşumu ve 2. trimesterde plasentanın iyi gelişmediğine dair bulguların ortaya çıkması olasılığını artırır 5. Güncel çalışmalarda plasental hasarın önemli bir kısmının spiral arteriollerde persiste eden düz kas dokusuna bağlı oluşan intermittan perfüzyon sebebiyle gelişen mekanik hasar olduğu önerilmiştir. Preeklampsisi patogenezinin ikinci evresi, anormal plasantasyona karşı gelişen maternal cevaptır. Bu cevap sonucunda öncelikle adaptif değişiklikler görülmesine rağmen, daha sonra geniş çaplı sistemik hasarlar meydana gelir. Preeklampsisi patofizyolojisinin bu ikinci evresi, sistemik endotelial disfonksiyon ve dolaşımdaki vazoaktif maddelerdeki dengesizlik ile karakterizedir. Bu olaylar sonucunda gelişen özelliklerin çoğu preeklampsisi veya fetal gelişim kısıtlılığının klinik belirtileri ortaya çıkmadan saptanabilir. Bu patofizyolojinin, termdeki preeklampitik gebelerden ziyade fetal gelişim kısıtlılığı ile beraber seyreden preeklampitiklerde görüldüğüne dair yayınlar mevcuttur (15). Plasentanın patolojisiyle ilgilenen çalışmalar, 34. haftadan önce doğumla sonuçlanan preeklampsisi veya fetal gelişim kısıtlılığı olgularında plasental villöz damarlarda trombotik patoloji olasılığının arttığını göstermiştir (12). Buna karşın, termde gelişen preeklampsisi ve fetal gelişim kısıtlılığının normal veya

minimal patolojik bulgularla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna benzer şekilde Doppler çalışmaları da preterm preeklampsi veya fetal gelişim kısıtlılığı olgularının spiral arterlerin defektif invazyonu ile ilişkili olduğu, ancak terme yakın olgularda patogeneizde spiral arter defektinin daha küçük bir rolü olduğu öne sürülmüştür.14. Sonuç olarak, termde gelişen preeklampsi ve fetal gelişim kısıtlılığının birinci trimesterde normal trofoblastik transformasyon ve spiral arterlerde geç aterosklerotik değişimler ile ilişkili olduğuna dair bulgular mevcuttur (16).

PREEKLAMPSİ VE FETAL GELİŞİM KISITLILIĞI İÇİN PRENATAL TARAMA

Preeklampsi ve IUGR'nın saptanması; yoğun monitorizasyon gereken gebelerin daha erken safhalarda belirlenmesini, risk altında olanlar için gerekli önlemlerin alınabilmesini ve altta yatan hastalık tam anlamıyla yerleşmeden önce tedavilerin yapılabilmesini sağlar. Preeklampsi gelişimini önleme ile ilgili öne sürülen tedaviler arasında düşük doz aspirin uygulaması sayılabilir. 37,000 gebeyi inceleyen bir metaanalizde aspirinin preeklampsi, IUGR ve perinatal ölüm oranlarını sırasıyla %17, 10, ve 14 oranında azalttığı gösterilmiştir (17). Düşük doz aspirin tedavisinin değerlendirildiği randomize çalışmalardan alınan hasta verilerine göre yapılan başka bir metaanalizde ise, düşük doz aspirin tedavisinin preeklampsi gelişmesi için relatif riski %10 oranında azalttığı gösterilmiştir (18).

Preeklampsi ve IUGR' nın insidansları düşüktür. Bu nedenle bu hastalıklar için ideal bir tarama testinin yüksek pozitif ve düşük negatif olabilirlik oranları (likelihood ratioları) olmalıdır. Bunun yanında, iyi bir tarama testinin basit, kabul edilebilir, hızlı, noninvazif, uygun fiyatlı ve gebeliğin erken safhalarında uygulanabilen özelliklerde olması gerekir (3).

Gebelerde preeklampsi ve IUGR riskini artıran obesite, kronik hipertansiyon ve önceden geçirilmiş preeklampsi gibi bazı klinik özellikler ve hastalıklar tanımlanmıştır. Bu durumlar tablo 1' de gösterilmiştir. Klinik pratikte, maternal faktörlere göre yüksek riskli gebelerde preeklampsi veya IUGR gelişme riskinin yaklaşık olarak %20-30 olduğu saptanmıştır (2). Bunun yanında; preeklampsi ve IUGR taramasında potansiyel olarak yararlı olabilecek testler arasında uterin arter Doppler ultrasonografisi ve 2 veya 3 boyutlu plasenta görüntülemesi gibi plasenta perfüzyon disfonksiyonu ile ilişkili testler, PIGF ve VEGF gibi endotelial disfonksiyonla ilişkili analitler, adiponektin ve leptin gibi insulin direnci belirteçleri

ve Down sendromu belirteçleri ile ADAM 12 ve PP 13 gibi maternal serum analitleri değerlendirilmiştir (3). Bu testler Tablo 2 de gösterilmiştir. Çalışmalarda tek başlarına kullanıldıklarında bu parametrelerin genellikle kötü prediktif değerlere sahip oldukları gösterilmiştir (2).

Tablo 1: Preeklampsi ve IUGR için risk faktörleri

A. Preeklampsi
I. Gebelik faktörleri
a. Kronik hipertansiyon
b. Renal hastalık
c. Diabetes mellitus
d. Bağ dokusu hastalıkları
e. Trombofili
f. Kontrol edilmemiş hipertiroidizm
g. Polikistik over sendromu
h. 40 yaşından büyük ve 20 yaşından küçük olmak
i. Obesite-insulin direnci
j. Önceki gebelikte preeklampsi hikayesi
k. Nulliparite
l. Sınırlı sperm maruziyeti
m. Yardımcı üreme teknikleri ile sağlanan gebelikler
n. Başka bir kadınla preeklampitik gebeliğe babalık etme hikayesi
o. Sigara içme (azalmış risk)
p. Preeklampsi için aile hikayesi
q. Multifetal gestasyon
r. Kromozomal anormallik (triploidi, trizomy 13)
II. Gebelikle ilişkili faktörler
a. Multifetal gestasyon
b. Kromozomal anormallik (triploidi, trizomy 13)
B. Fetal gelişim kısıtlılığı
I. Gebelik öncesi faktörler
a. Kronik hipertansiyon
b. Renal hastalık
c. Vaskülopatiyle beraber Diabet
d. Otoimmün sendromlar: antifosfolipid sendromu, lupus
e. Trombofili
f. Maternal hipoksemi (siyanotik kalp hastalığı, ciddi kronik anemi, kronik pulmoner hastalık)
g. Uterin anomaliler: büyük submüköz miyomlar, septat uterus, sineşi
h. Sigara içmek
i. Alkol ve ilaç bağımlılığı
j. Malnutritsyon
k. IUGR aile hikayesi
II. Gebelikle ilişkili faktörler
a. Fetal kromozomal anomali (trizomy 13, 18, ve 21, triploidi, uniparental dizomi)
b. Fetal malformasyonlar (gastroşisiz, omfalosel, diafragmatik herni, konjenital kalp defektleri)
c. Maternal enfeksiyon: sıtma, rubella, sitomegalovirus, herpes, toxoplazmosis
d. Çoğul gebelik

Tablo 2: Preeklampsi ve IUGR için potansiyel tarama testleri

1. Maternal risk faktörü taraması
2. Plasenta perfüzyon disfonksiyonu ile ilişkili testler Uterin arter Doppler ultrasonografisi İki boyutlu (2D) plasenta görüntülemesi Üç boyutlu (3D) plasenta görüntülemesi Plasenta hacmi Plasental damar endeksleri
3. Maternal serum belirteçleri Down sendromu belirteçleri a-Fetoprotein (AFP) Human chorionic gonadotropin (hCG) Estriol Inhibin A Disintegrin ve metalloproteazlar (ADAM) Plasental protein 13
4. Endotelial disfonksiyonla ilişkili testler Dolaşımdaki anjiyojenik faktörler Plasental growth factor (PIGF) Çözünabilir (soluble) fms-benzeri tirozin kinaz 1 Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) Çözünabilir (soluble) endoglin (sEng) Endotelial hücre adhezyon molekülleri Selektin
5. İnsulin direnci belirteçleri Tümör nekrosis faktörü Seks hormonu-bağlayan globulin (SHBG) Adiponektin Leptin
6. Genomikler ve proteomikler

PLASENTA

Fetusa gerekli besin ve oksijenin sağlanıp, atıkların ve karbondioksitin fetustan uzaklaştırılması gibi fonksiyonların yanında plasentanın endokrin ve metabolik bazı fonksiyonları da vardır (6).

Plasenta; glikojen, kolesterol ve protein metanolizmasında görevlidir. Bunun yanında hCG (human chorionic gonadotropin), hPL (human placental lactogen), sitokinler, büyüme hormonu, IGFler (insulin-like growth factors), CRH (corticotropin releasing hormone), VEGF (vascular endothelial growth factor), PIGF (placental growth factor) gibi peptid yapıda hormonların ve estrogen, progesteron ve

glukokortikoid gibi steroid yapıda hormonların sentezinde görev alır. Hormon üretimi için plasenta, anne ve fetus ile işbirliği içinde çalışır. Bazı moleküller hem fetusa ait enzimler hem de plasentaya ait enzimler tarafından ortaklaşa üretildiğinden, bu iki yapının ortak çalışmasına işaret etmek için fetoplasental ünite terimi kullanılır.

PLASENTA PROTEİNLERİNİN KLİNİK KULLANIMI

Plasenta tarafından üretilen ve gebelikte maternal serumda ortaya çıkan veya miktarları anlamlı derecede artan proteinlere gebelik ile ilişkili proteinler veya plasenta proteinleri denir. Bilinen elliden fazla plasenta proteini mevcuttur (19). Plasenta proteinleri fetus ve plasantanın gelişiminde ve gebeliğin devamında çok önemli görevlere sahiptir. Fetus ve plasentaya ait patolojilerde maternal serum plasenta protein seviyeleri değişiklikler gösterir. Gen düzeyindeki 'up' veya 'down' regülasyon veya 'genetik imprinting' maternal serum plasenta protein düzeylerine etkili olur. Dolayısıyla klinik anlamda maternal serum plasenta protein düzeyleri fetus ve plasentaya ait patolojilerin öngörüsünde kullanılabilir. Günümüzde bu proteinler en yaygın olarak fetusun kromozomal anomalilerinin öngörüsünde kullanılmaktadır (20).

DOWN SENDROMU İÇİN PRENATAL TARAMA

Canlı doğumlar arasında en sık görülen kromozomal anomali Down sendromudur. Prenatal tarama programlarındaki amaç, gebenin mevcut kromozomal anomalili çocuk doğurma riskini anne yaşını da dikkate alarak belirlemektir. Down sendromu taramasında kullanılan maternal serum biyokimyasal belirteçler; pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A), alfa fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin (hCG), unconjugated estriol (uE3) ve inhibin-A dır (6).

Down sendromu taramasında kullanılan testlerin tanımları Tablo 3' de belirtilmiştir. Bu testler 11-14.(erken 1. trimester tarama) ve 15-21.(ikinci trimester tarama) gebelik haftalarında yapılan testler ve her iki trimester taramayı da içine alan modeller olarak özetlenebilir. Birinci trimester taramada kullanılan nukkal kalınlık kendi başına en etkili belirteçtir. Tarama modellerinin üretilmesinin en önemli nedeni sensitiviteyi (etkinliği) artırmaktır. Down sendromlu fetusları belirlemede kombine, üçlü, dörtlü, ve entegre testlerin sensitivite ve pozitif belirleyici değerleri sırasıyla %80-90 ve 1:25, %70-74 ve 1:48, %80 ve 1:32, %94 ve 1:14 dolayındadır. Birinci

trimester da uygulanan kombine testin en önemli avantajı, erken tanı ile gebelik tahliyesinin erken dönemde yapılmasını sağlamasıdır. Ancak bu testin etkili olabilmesi için kesin tanı amacıyla koryon villöz örnekleme yapılması gerekir. İstenildiği takdirde nöral tüp defektleri için ikinci trimesterde maternal serum AFP ölçümü ike tarama yapılabilir (6).

Tablo 3: Down sendromu taramasında kullanılan testlerin tanımları

1. Birinci Trimester Tarama Testleri
1. Nukkal test NT
2. İkili test hCG+PAPP-A
3. Kombine test NT+hCG+PAPP-A
2. İkinci Trimester Tarama Testleri
1. Üçlü test AFP+hCG+uE3
2. Dörtlü test AFP+hCG+uE3+İnhibin-A
3. Modeller
1. Tamamlayıcı test 1. trim. + 2. trim. → risk
2. Entegre test 1. trim. kombine test + 2. trim. dörtlü test
3. Serum entegre test 1. trim. ikili test + 2. trim. dörtlü test
4. Ardışık testler
1. 1.trim. kombine test → risk1
2. 2. trim. üçlü veya dörtlü test + 1. trim. kombine test → risk 2
5. Ayrışıklı ardışık testler
1. 1. trim. kombine test riski 1/100 üzerinde ise yüksek riskli grup
2. 1. trim. kombine test riski 1/1000 altında ise düşük riskli grup
3. 1. trim. kombine test riski 1/100-1/1000 arasında ise 2. trim. Üçlü veya dörtlü test yapıp 1. trim. Test riski ile birlikte değerlendirilerek ikinci risk belirlenir

Entegre testte 10-13. haftalarda NT ve PAPP-A ve 15-18. haftalarda AFP, uE3, hCG, ve inhibin A seviyeleri ölçülür. En yüksek Down sendromunu yakalama oranına sahip olan test entegre testtir ancak bu testin bir dezavantajı risk hesabı için 2. trimesterin beklenmesi zorunluluğudur. Prenatal bakıma 2. trimesterde başvuran hastalar için yapılabilecek en iyi test dörtlü tarama testidir. Ancak 1. trimesterde prenatal bakım için başvurmuş hastalarda dörtlü testin diğer testlere göre herhangi bir avantajı yoktur (21).

İlerleyen gebelik haftalarıyla beraber biyokimyasal belirteçlerin serum düzeyleri değişim gösterir. Gebelik haftasının etkisini ortadan kaldırmak için belirteçlerin maternal serum konsantrasyonları, gebelik haftası için belirlenen median değer cinsinden ifade edilir. MoM (multiple of the median) değeri, belirteçin mevcut

maternal serum konsantrasyonunun o gebelik haftası median değerinin kaç katı olduğunu gösterir (22).

Anöploididen etkilenmemiş normal tekil bir gebelik için 1.0 MoM, santral değer olarak tanımlanmıştır. Böylece, 2.0 MoM' a sahip bir kadın, santral değer 2 katına, 0.5 MoM'a sahip bir kadın ise santral değer yarısına denk gelen değerlere sahip olur.

Prenatal tarama sonuçları risk bazlı olarak değerlendirilir. Bir kadının kronolojik yaşı ve daha önce Down Sendromlu gebelik hikayesi varlığına göre 'priori' riski (ön risk) belirlenir. Bu risk daha sonra 'likelihood ratio' (olabilirlik oranı) adı verilen relatif risk faktörlerine göre modifiye edilir. Olabilirlik oranları gebenin her bir serum belirteçinin MoM değerine ve bu değerlerin birbirlerinden bağımsız olma derecelerine göre belirlenir (MoM' ların logaritmik transformasyonu sonrası R değeri olarak ölçülür). Sonuç olarak raporda, o gebelik için hastaya spesifik olarak hesaplanmış Down Sendromlu bir fetusa sahip olma riski yer alır (2).

Down sendromu olan gebeliklerde ikinci trimester maternal serum AFP, uE3, ve birinci trimester maternal serum PAPP-A düzeyleri normal gebeliklere göre azalmış, beta-hCG ve inhibin A seviyeleri ise normal gebeliklere göre artmış izlenir. Down sendromunda maternal serum analitlerindeki değişikliğin nedenleri henüz bilinmemektedir (6). Bir hipoteze göre altta yatan neden olarak iyi çalışmayan fetal dokuya bağlı gelişen serum analit patterni nedeniyle kompensatuar plasental hiperfonksiyon düşünülmektedir. Tablo 4' de Down sendromu ve diğer kromozomal anomalilerde ve Smith-Lemli-Opitz sendromunda (SLOS) maternal serum belirteçlerinde görülen değişimler gösterilmiştir.

Down Sendromu dışındaki anöploidilerin %80' i, ikinci trimester dördümlü tarama testi ile saptanabilir (23). Literatürde preeklampsi, fetal gelişme geriliği, intrauterin ölüm ve erken doğum gibi plasenta oluşum sorunlarından kaynaklanan kötü obstetrik sonuçların öngörüsünde de Down Sendromu taramasında kullanılan belirteçlerin kullanılabileceğine dair yayınlar mevcuttur.

1. VE 2. TRİMESTER MATERNAL SERUM BELİRTEÇLERİ VE İLİŞKİLİ PATOLOJİLER

Trizomi 18: Down sendromu taramasında kullanılan 2. trimester analitlerinden bazıları trizomi 18 saptanmasında da kullanılabilir. Ancak, trizomi 18 düşündüren analit patterni düşük alfa-fetoprotein, ankonjuge estriol (uE3), ve human koryonik

gonadotropin seviyeleridir. Trizomi 18'li fetusların %60-80'i, %0.5 gibi çok düşük bir pozitif tarama oranı ile 2. trimesterde saptanabilir. Üçlü tarama testi ile ultrason bulguları birleştirildiğinde fetusların %90'ının saptanabildiği bildirilmiştir (24).

Trizomi 18 de görülen 1. trimester analit paterni ise çok düşük seviyelerde PAPP-A ile artmış uE3 seviyeleri ve NT ölçümüdür.

Smith-Lemli-Opitz sendromu: Smith-Lemli-Opitz sendromu(SLOS) kolesterol biyosentezinde oluşan otozomal resessif bir hataya bağlı olarak gelişen ve entellektüel yetersizliğe, büyüme geriliği, ve farklı fenotipik anomalilere neden olan bir sendromdur. Estriol sentezi için gerekli steroid prekürsör sentezinde oluşan defekt nedeniyle SLOS'u düşündüren analit patterni çok düşük uE3 seviyeleridir. AFP ve bhCG seviyeleri hafif oranda azalmıştır ve bunun nedeni bilinmemektedir. AFP, uE3, ve hCG ile yapılan tarama ile %0.3lük yalancı pozitiflik oranıyla SLOS vakalarının %60' ı saptanabilir. SLOS'un prenatal tanısı amniosentez ile amniotik sıvıdaki 7- ve 8-dehydrokolesterol prekürsörlerinin incelenmesiyle konur (25).

Turner sendromu: Turner sendromu olan fetuslar hidropsu veya hidropssuz olmak üzere iki şekilde görülebilir. Hidropsu fetal Turner sendromunda Down sendromuna benzer bir maternal serum belirteç patterni izlenir (düşük AFP ve uE3 seviyeleri ile yüksek hCG ve inhibin A) [5,14,15]. Hidropsuz Turner Sendromunda ise trizomi 18'e benzer şekilde tüm analitler orta miktarda düşük izlenir (26).

Tablo 4: Down sendromu, diğer kromozomal hastalıklar ve SLOS'da maternal serum belirteçleri

	İkinci trimester analitleri				Birinci trimester analitleri	
Genetik hastalık	AFP	uE3	hCG	İnh-A	PAPP-A	hCG
Down sendromu	↓	↓	↑	↑	↓	↑
Trizomi 18	↓	↓↓	↓↓	↔	↓↓	↓↓
Trizomi 13	↔	↔	↔	↔	↓↓	↓
Hidropsu Turner Sendromu	↓	↓	↑	↑	↓↑	↓↑
Hidropssuz Turner sendromu	↓	↓	↓	↓	↓↑	↓↑
Triploidi (paternal)	↔	↓	↑	↑	↓↑	↓↑
Triploidi (maternal)	↔	↓	↓	↓	↓↑	↓↑
Smith-Lemli-Opitz sendromu	↓	↓↓	↓			

Triploidiler (69,XXX; 69,XXY; 69,XYY): Triploidiler prenatal maternal serum tarama protokolleriyle saptanabilir. Ekstra kromozomların parentel kaynağına göre iki tip triploidi bulunur:

Tip 1 triploidi (diandrik): Gebelik ikinci trimestera kadar devam ederse , düşük uE3 ve yüksek hCG ve inhA konsantrasyonları nedeniyle tarama testinde Down sendromu riski yüksek izlenir. Triploidilerde yüksek, düşük veya normal olmak üzere farklı AFP seviyeleri izlenebilir.

Type II triploidi (dijinik): Maternal serum uE3 seviyeleri çok düşüktür (genellikle normal seviyelerin %20'nden daha düşük). hCG ve inhibin A seviyelerinde ise hafif bir düşüklük izlenir (27).

Trizomi 13: Trizomi 13'lü fetusu olan gebelerde serum uE3 seviyelerindeki hafif düşüklük dışında tutarlı bir ikinci trimester serum analit paterni yoktur. Güncel tarama testleriyle trizomi 13'ün tanınması beklenmez. Ancak çok sayıda ciddi yapısal malformasyonlar nedeniyle bu vakaların %90'ı ultrason ile saptanabilir.

Fetal trizomi 13'lü gebelerin serum analit paterni trizomi 18'e benzer ve düşük hCG, düşük veya ileri derecede düşük PAPP-A ile artmış NT ile seyrederek (28).

Plasenta acreta: Plasenta accretalis hastaların neredeyse %50'sinde yüksek maternal serum AFP seviyeleri izlenir. Plasenta acreta nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen, açıklanamayan yüksek AFP seviyeli hastalarda, özellikle de plasenta accreta için diğer risk faktörleri olanlarda, uteroplazental arayüzün incelenmesi önerilir (29).

Fetal anomaliler: Yüksek AFP seviyeleri açık nöral tüp defektleri için bir belirteçtir. Ancak, farklı fetal defektler de bu durumla ilişkili bulunmuştur. Fetal omfaloselli gebelerin çoğunda ve gastroşisli fetusu olan gebelerin neredeyse hepsinde AFP artmış seviyelerde izlenir. Fetal teratomlar, kistik higroma, benin obstrüktif üropati ve fetal ödem ve deri defektleriyle karakterize diğer anomalilerde de artmış AFP görülebilir (30).

Konjenital nefrosis (Fin tipi): fetal proteinuri ile seyreden ve doğumdan bir kaç ay sonra ölümle sonuçlanan otozomal resesif bir hastalıktır. Konjenital nefrosisli fetusu olan gebelerin çoğunda 2. trimester maternal serum AFP düzeyleri artmış (0.9 MoM veya üzeri) izlenir (31).

Ani bebek ölümü sendromu: 2. trimester AFP seviyeleri yüksek olan gebelerde ani bebek ölümü sendromu riskinin arttığı bildirilmiştir (32).

Fetal steroid sulfataz eksikliği: düşük uE3 seviyeleri (0.15 MoM veya aşağısı) fetal steroid sulfataz eksikliği ve erken fetal ölümle ilişkili bulunmuştur (33).

Gebelik komplikasyonları: Preklampsi, fetal gelişme kısıtlılığı, preterm doğum, fetal ölüm, plasental anomaliler ve abruptio placentae ve oligohidramniosun anormal maternal serum analiti olan gebelerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

Preeklampsi: Spencer ve arkadaşları 1. trimester PAPP-A düzeyi 0.5 MoM altında olan olgularda preeklampsi gelişme riskinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (34).

Spencer ve arkadaşları başka bir çalışmalarında ise maternal serum s-BhCG seviyelerinin preeklampsi gelişen gebelerde 11-14. haftalarda azaldığını, 15-24. haftalarda ise hafifçe azaldığını bildirmiştir (35).

İnhibin A ve Aktivin A seviyeleri ise preeklampsi gelişen gebelerde 11-14. haftalar ve 15-24. haftalarda normal gebelere kıyasla yüksek bulmuşlardır (İnhibin A için 1.5 MoM, Aktivin A için 2-8 MoM)(36).

Fetal gelişim kısıtlılığı (IUGR): Yaron ve arkadaşları 11-14. haftalarda PAPP-A değeri 0.5 MoM'un altında izlendiği olgularda IUGR riskinin 3.3 kat arttığını bildirdiler (37). Ganapathy ve arkadaşları 2. trimester maternal serum taramasında hCG düzeyi arttıkça IUGR riskinin arttığını ve hCG değerleri 5, 6, 7 ve 8 MoM'un üzerinde izlenen olgularda IUGR riskinin sırasıyla %40, 64 ve 86 olduğunu bildirdiler (38). Huang ve arkadaşları, IUGR riski ile AFP ve İnhibin yüksekliği (>2.5 MoM) ve uE3 düşüklüğü (<0.5 MoM) arasında ilişki olduğunu rapor etmişlerdir (39).

İntrauterin fetal ölüm: Spencer ve arkadaşları 11-14. hafta PAPP-A (<0.5 MoM) ve s-BhCG (<0.5 MoM) ile intrauterin ölüm arasında ilişki olduğunu bulmuşlardır (40). FASTER çalışmasında 5. persantilin altında PAPP-A seviyeleri saptanan gebelerde intrauterin fetal ölüm riskinin arttığı saptanmıştır (41). Smith ve arkadaşlarının birinci trimester Down sendromu taraması uygulanan kadınlarda yaptıkları çokmerkezli prospektif kohort çalışmada düşük PAPP-A seviyeleri olan gebelerde antepartum fetal ölüm riskinin belirgin derecede artmış olduğu bildirildi (42).

Diğer kötü obstetrik sonuçlar: Lepage ve arkadaşları 2. trimester hCG'nin 4 MoM ve üzeri ölçüldüğü vakalarda spontan abortus ve erken doğum riskinin arttığını bildirdiler (43). Ganapathy ve arkadaşları 2. trimester hCG değeri 5 MoM ve

üzerinde saptanan olgularda spontan abortus, erken membran rüptürü ve erken doğum risklerinin arttığını gösterdiler (38).

Birinci ve ikinci trimesterde Down sendromu taraması için ölçülen maternal serum belirteçleri rutinde kullanılan ve fetal ve plasental fonksiyonu gösteren minimal invazif testlerdir. Bu tarama testlerinin temelleri preeklampsi ve fetal gelişim kısıtlılığı patofizyolojileriyle ilgili güncel bilgilere dayanmaktadır. Bu nedenle birinci ve ikinci trimester biyokimyasal belirteçlerinin kötü obstetrik sonuçların tahminlerindeki yeri halen ilgi çeken araştırma konuları arasındadır. Ancak, bu belirteçlerin klinik olarak yararlılığı henüz net olarak ortaya konamamıştır.



GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, S. B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine doğum amacıyla başvuran gebelerde ilk trimester ve ikinci trimester tarama testi parametrelerinin gebelik komplikasyonları ile ilişkisini araştırmak amacıyla yapılan retrospektif bir olgu-kontrol çalışmasıdır.

Çalışmaya Temmuz 2009 ve Ocak 2010 arasında S. B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne doğum amacıyla başvuran, ilk trimester veya ikinci trimester tarama testleri yapılmış, hastanemizde takipli ve doğumunu hastanemizde gerçekleştiren gebeler dahil edildi. Çalışma S. B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından onaylandı ve çalışmaya katılan tüm gebeler çalışma hakkında bilgilendirildi.

Hastalar, 11-14. haftalarda ilk trimester kombine tarama testine (PAPPA, serbest BhCG ve NT ölçümü) ek olarak 16-18. haftalarda AFP düzeyi ölçülenler ile sadece 16-18. haftalarda ikinci trimester üçlü tarama testi (AFP, total BhCG, uE3) yapılmış olanlar olmak üzere iki grupta incelendi. Tüm serum analit ölçümleri normal gebelerde maternal ağırlık ve gebelik haftasına göre belirlenmiş 'multiples of the median' (MoM) değerleri olarak belirtildi.

Çalışmada fetal gelişim kısıtlılığı, preeklampsi, intrauterin fetal ölüm ve oligohidramnios saptanan hastaların maternal serum analit median MoM değerleri, gebeliği normal sonuçlanan kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Antepartum kanama, çoğul gebelik, gestasyonel DM, prematür membran rüptürü, erken doğum, plasenta previa, polihidramnios, kromozomal veya major yapısal anomali saptanan hastalar

Çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubuna yukarıda sayılan kötü obstetrik sonuçları olmayan gebeler dahil edildi.

Dört saat arayla ölçülen sistolik kan basıncının 140 mmHg veya diastolik kan basıncının 90 mmHg'nin üzerinde olması ile beraber idrar yolu enfeksiyonu olmaksızın tam idrar tahlilinde iki pozitif protein veya 24 saatlik idrar örneğinde 300mg'dan fazla protein olan hastalar, preeklampatik olarak tanımlandı. Tahmini fetal ağırlığı 10. persantilin altında olan ve en az ikişer hafta aralarla yapılan seri ultrason ölçümlerinde büyüme hızı belirgin derecede düşmüş izlenen hastalar, fetal gelişim kısıtlılığı tanısı aldı. İnteruterin fetal ölüm, 24. gebelik haftasından sonra gelişen fetal ölüm olarak tanımlandı. Ultrasonografik ölçümlerde amnion sıvısı en derin cep ölçümü 2 cm veya altında olan veya 4 kadranda ölçülen toplam sıvının 5 cm'in altında izlendiğı olgular oligohidramnios olarak tanımlandı.

Anormal maternal serum belirteçleri için sınır değerler olarak Gagnon ve arkadaşlarının belirledikleri MoM değerleri kullanıldı. PAPP-A <0.4 MoM, 1. trimester hCG <0.5 MoM, AFP >2.5 MoM, ikinci trimester hCG >3 MoM ve uE3 <0.5 MoM değerleri patolojik kabul edildi (44).

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student's t, Mann whitney u, Ki-kare ve Fisher exact test kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 213 hasta dahil edildi. Bu hastalardan %60 (n= 128)' ına 1. trimester kombine test (NT, PAPP-A ve BhCG) ve 2. trimester AFP ile Down sendromu taraması yapılmış idi. Hastaların geri kalan %40'ına (n=85) ise 2. trimester üçlü tarama testi (hCG, AFP, uE3) uygulanmıştı. Tarama testlerinin yapıldığı median gebelik haftaları 1. trimesterde 12 hafta 5 gün ve 2. trimesterde 16 hafta 2 gündü. Taramaya alınan gebelerin median yaşı 28 idi. Normal olan olguların median doğum haftası (39 hafta) gebelik komplikasyonu gelişen olgulara göre (34 hafta) anlamlı derecede yüksek izlendi ($p<0.001$). Çalışma popülasyonundaki gebelik komplikasyonlarının prevelansı Tablo 5 ve Tablo 6' da verilmiştir.

Tablo 5: 1.trimester kombine test ve 2. trimester AFP ile tarama yapılan hastalarda kötü obsterik sonuçların prevelansı

TANI	p	%
Normal	86	100
Preeklampsi	15	33,3
Fetal gelişim kısıtlılığı	12	26,7
Oligohidramnios	15	33,3

Tablo 6: 2. trimester üçlü tarama testi yapılan hastalarda kötü obstetrik sonuçların prevalansı

TANI	p	%
Normal	48	100,0
Preeklampsi	16	43,2
Fetal gelişim kısıtlılığı	12	32,4
İntrauterin fetal ölüm	9	24,3

Tablo 7'de preeklampsi gelişen gebelerde serum belirteçlerinin median MoM değerleri verilmiştir. Normal ve preeklampsili olgular arasında 1. ve 2. trimester hCG değerleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). PAPP-A değerleri ise preeklampsi gebelerde normal olgulara göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.001$ $p<0.01$). Preeklampsili olguların AFP değerleri normal olgulara göre anlamlı derecede fazla iken ($p<0.05$), uE3 değerleri ise normal olgulara göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$).

Tablo 7: Preeklampsili olgularda maternal serum analitlerinin median MoM değerleri

	Normal		Preeklampsi		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
1. trim. hCG	1,17	,78	,79	,37	,078
PAPP-A	1,21	,65	,72	,41	,006**
AFP	,95	,35	1,37	,71	,011*
2. trim. hCG	1,42	,97	1,32	,51	,914
UE3	1,06	,40	,90	,41	,017*

Tablo 8' de fetal gelişim kısıtlılığı gelişen gebelerin serum belirteçlerinin median MoM değerleri verilmiştir. Fetal gelişim kısıtlılığı izlenen olgular arasında uE3 değerleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). PAPP-A değerleri fetal gelişim kısıtlılığı olan olgularda normal gebelere göre anlamlı derecede düşük iken ($p<0.01$), AFP ve 2. trimester hCG değerlerinin normal gebelere göre anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi ($p<0.001$).

Tablo 8: IUGR olgularında maternal serum analitlerinin median MoM değerleri

	Normal		IUGR		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
1. trim. hCG	1,17	,78	1,46	1,09	,293
PAPP-A	1,21	,65	,54	,24	,000***
AFP	,95	,35	1,65	,65	,000***
2. trim. hCG	1,42	,97	3,00	1,55	,001***
UE3	1,06	,40	,94	,37	,360

Tablo 9' da intrauterin fetal ölüm olan gebelerde serum belirteçlerinin median MoM değerleri verilmiştir. Normal ve fetal ölüm ile sonuçlanan olgular arasında serum uE3 ve hCG değerleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Fetal ölüm ile sonuçlanan olguların AFP değerleri normal olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$).

Tablo 9: İntrauterin fetal ölüm olgularında maternal serum analitlerinin MoM değerleri

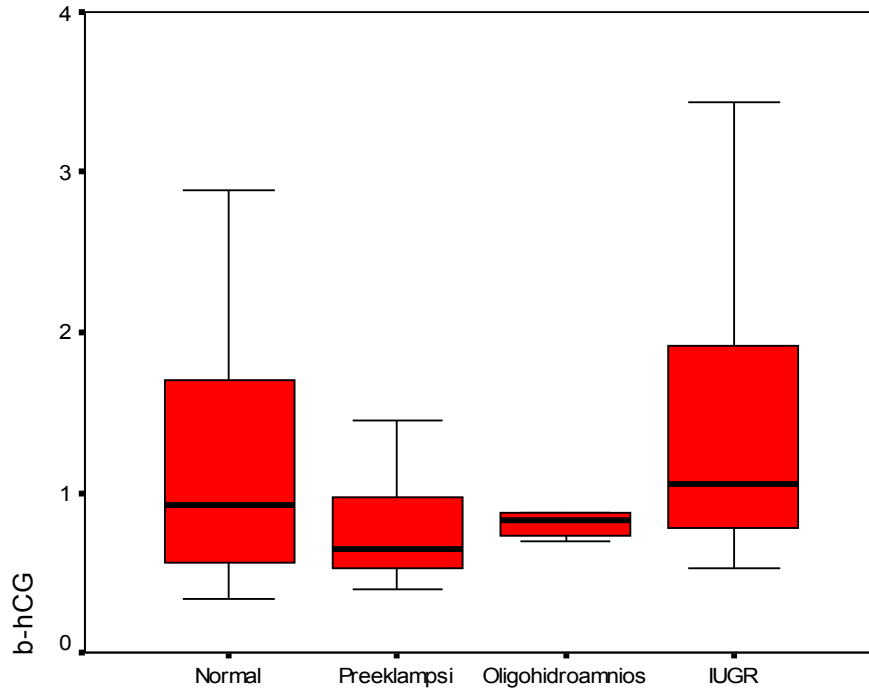
	Normal		İUFÖ		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
hCG	1,42	,97	1,22	,55	,948
AFP	,97	,47	1,36	,35	,004**
UE3	1,06	,40	1,22	,14	,103

Tablo 10' da oligohidramnioslu gebelerin serum belirteçlerinin median MoM değerleri verilmiştir. Normal ve oligohidroamnioslu olgular arasında PAPP-A ve 1. trimester hCG değerleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmaz iken ($p>0.05$), oligohidroamnioslu olguların AFP değerleri normal olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$).

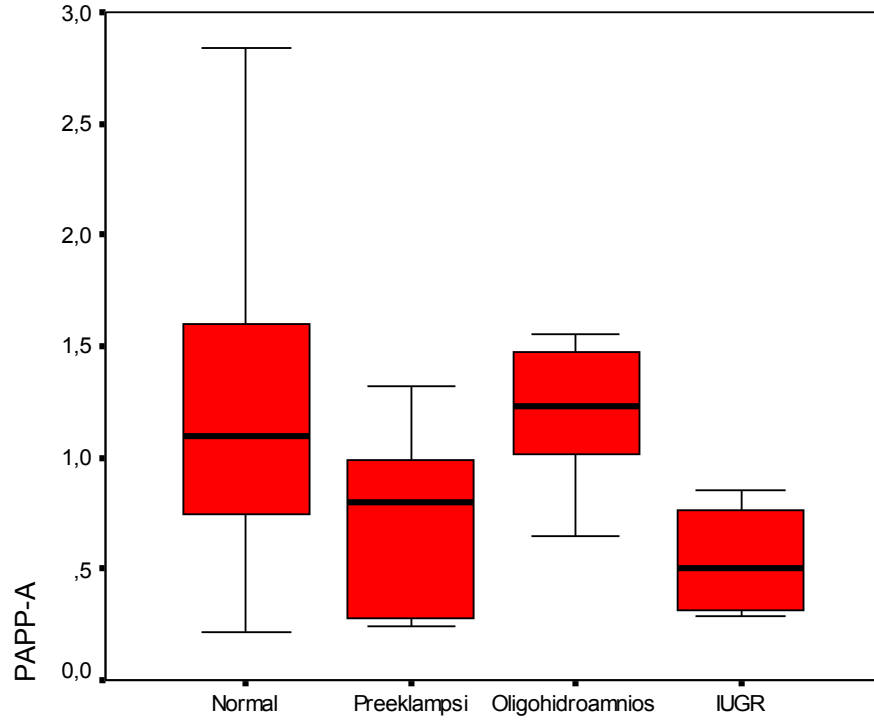
Tablo 10: Oligohidramnioslu gebelerde maternal serum analitlerinin MoM değerleri

	Normal		Oligohidroamnios		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
hCG	1,17	,78	1,02	,65	,498
PAPP-A	1,21	,65	1,19	,33	,483
AFP	,95	,35	1,17	,32	,013*

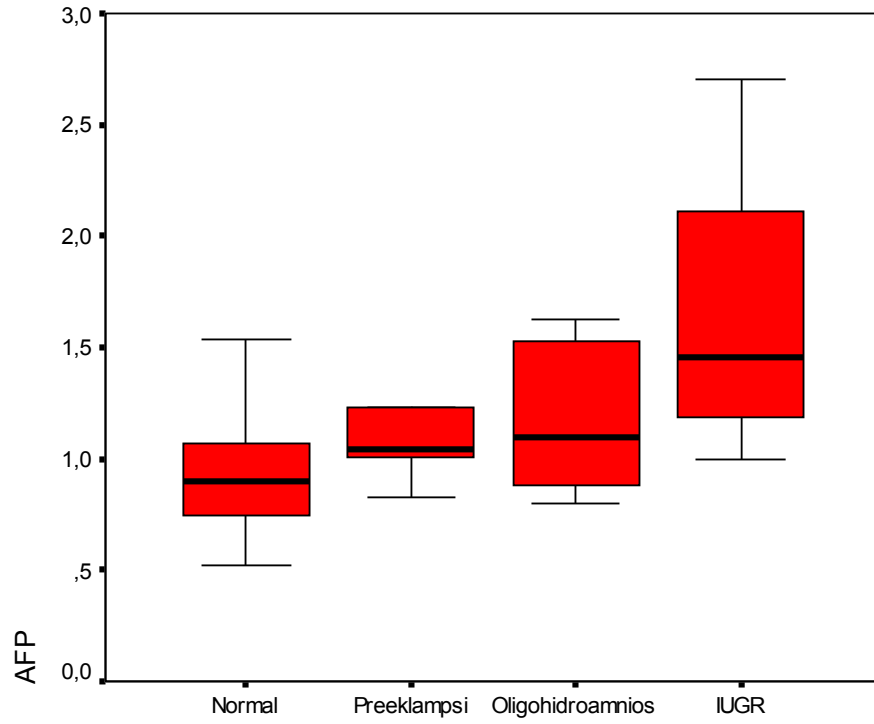
Şekil 1-5' de maternal serum belirteçlerinin gebelik komplikasyonları ile ilişkilerini gösteren box-and-whisker plot grafikleri yer almaktadır. Bu grafiklerde serum belirteçlerinin MoM seviyelerinin medianları, 25 ve 75. santilleri ve dağılımları gösterilmiştir. Birinci trimester hCG seviyeleri ile çalışmada yer alan gebelik komplikasyonlarından hiçbirisi arasında ilişki bulunmadı. PAPP-A seviyeleri preeklampsi ve fetal gelişim kısıtlılığı olgularında düşük izlendi. Maternal serum AFP seviyeleri gebelik komplikasyonlarının tümünde artmış izlendi. İkinci trimester hCG seviyeleri fetal gelişim kısıtlılığı olgularında yüksek izlenirken, preeklampsi ve fetal ölüm olgularında normal izlendi. Serum uE3 düzeyleri preeklampitik gebelerde düşük izlenirken, fetal gelişim kısıtlılığı ve fetal ölüm olgularında normal seviyelerde izlendi.



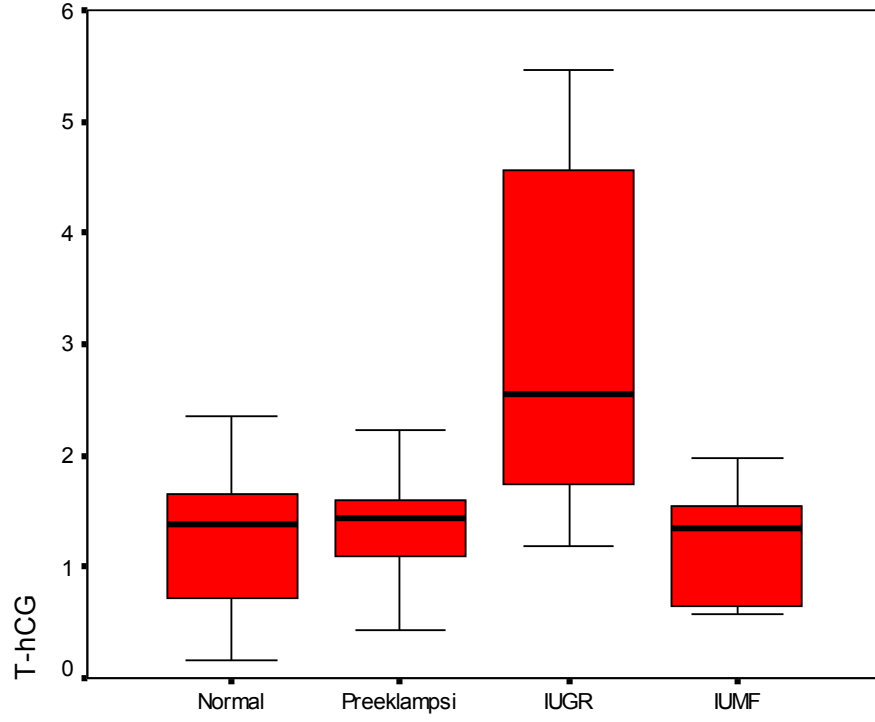
Şekil 1: Preeklampsi, oligohidramnios, fetal gelişim kısıtlılığı olgularında ve normal gebelerde 1. trimester serum hCG düzeyleri



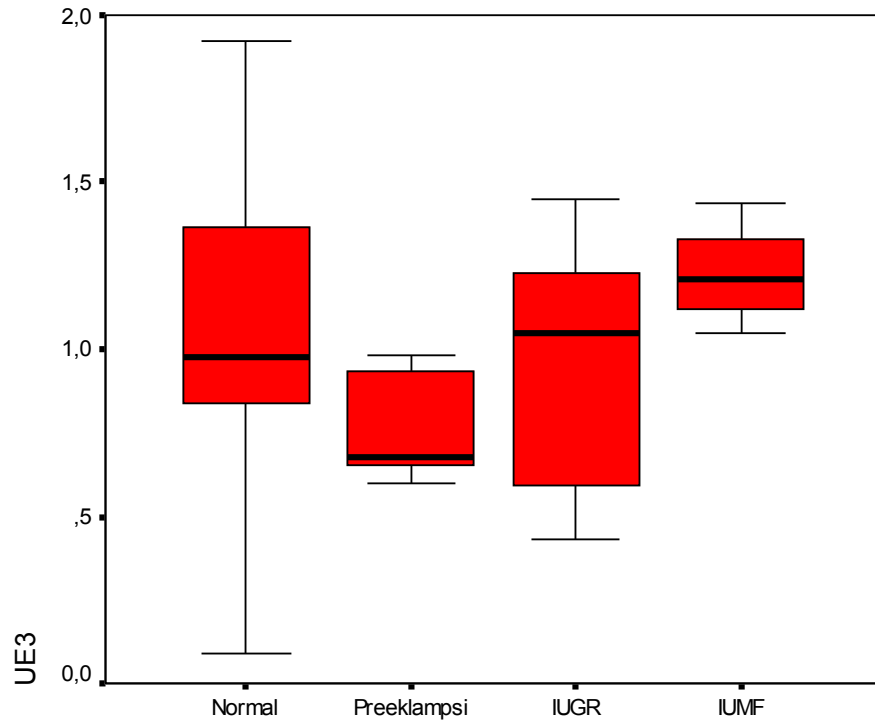
Şekil 2: Preeklampsia, oligohidramnios, fetal gelişim kısıtlılığı olgularında ve normal gebelerde 1. trimester serum PAPP-A düzeyleri



Şekil 3: Preeklampsia, oligohidramnios, fetal gelişim kısıtlılığı olgularında ve normal gebelerde 2. trimester serum AFP düzeyleri



Şekil 4: Preeklampsi, intrauterin fetal ölüm ve fetal gelişim kısıtlılığı olgularında ve normal gebelerde 2. trimester serum hCG seviyeleri



Şekil 5: Preeklampsi, intrauterin fetal ölüm ve fetal gelişim kısıtlılığı olgularında ve normal gebelerde 2. trimester serum uE3 seviyeleri

Tablo 11 ve 12' de tarama testi serum belirteçlerinin normal ve gebelik komplikasyonları gelişen hastalar arasında karşılaştırması bulunmaktadır. Gebelik komplikasyonu gelişen olgularda AFP değerlerinin 2,5 MoM'dan yüksek olma sıklığı normal olan olgulara göre anlamlı derecede fazla iken ($p<0.001$), PAPP-A değerlerinin 0,4 MoM'dan düşük olma sıklığı normal olgulara göre anlamlı derecede daha fazladır ($p<0.001$). Normal ve kötü obstetrik sonuçlanan olgular arasında serum uE3 ile 1. ve 2.trimester hCG seviyeleri açısından herhangi bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 11: 1. trimester kombine test ve 2. trimester AFP ile tarama yapılan hastalarda normal ve gebelik komplikasyonları gelişen olguların karşılaştırılması

	Normal		Gebelik komplikasyonları		p
	n	%	n	%	
1. trim. HCG					
0,5+	74	86,0	36	80,0	
<0,5	12	14,0	9	20,0	0,453
PAPPA					
0,4+	82	95,3	33	73,3	
<0,4	4	4,7	12	26,7	0,001***
AFP					
<2,5	86	100,0	39	86,7	
2,5+			6	13,3	0,001***

Tablo 12: 2. trimester üçlü test serum analitleri ile tarama yapılan hastalarda normal ve gebelik komplikasyonları gelişen olguların karşılaştırılması

	Normal Gebelik		Gebelik komplikasyonları		p
	n	%	n	%	
AFP					
<2,5	47	97,9	31	83,8	
2,5+	1	2,1	6	16,2	0,040*
HCG					
<3	45	93,8	32	86,5	
3+	3	6,3	5	13,5	0,287
UE3					
0,5+	44	91,7	34	91,9	
<0,5	4	8,3	3	8,1	0,64

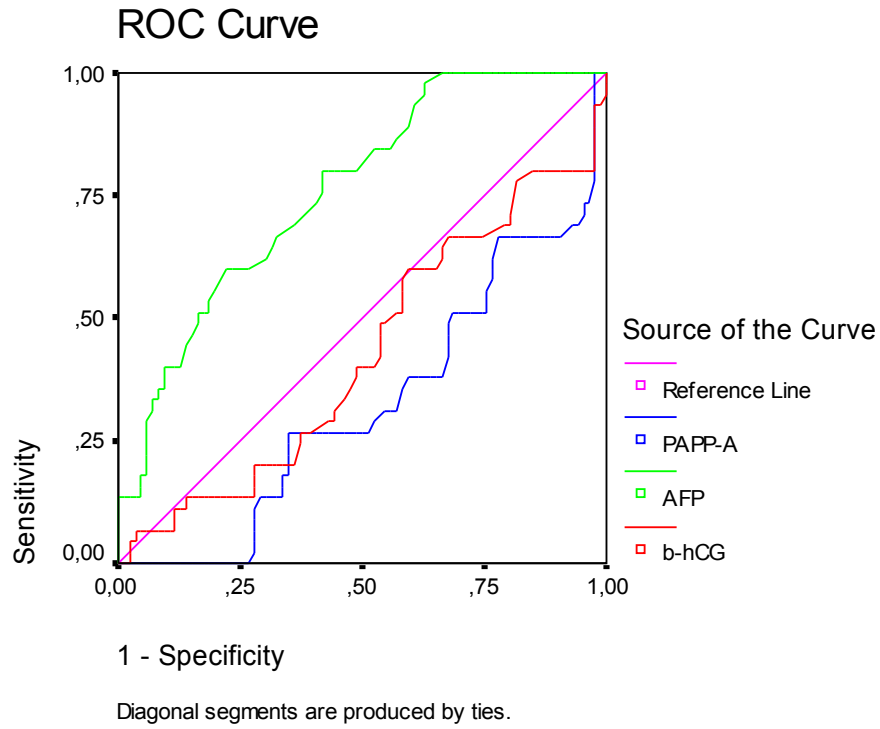
Tablo 13 ve 14' de ROC (receiver–operating characteristics) analizleri yer almaktadır. ROC eğrisinin altında kalan alanların incelenmesiyle maternal serum belirteçlerinin gebelik komplikasyonlarını saptama performansları belirlendi. Birinci trimester serum analitleri ve 2. trimester AFP ile tarama yapılan hastalarda kötü prognozla ilişkili parametreler AFP ve PAPP-A olarak bulundu ($p<0.001$). 2. trimester üçlü tarama testi uygulanan gebelerde ise sadece AFP kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkili bulundu ($p<0.01$). Şekil 6 ve 7' de gebelik komplikasyonlarının taranmasında 1. ve 2. trimester tarama testi parametrelerinin sensitiviteye karşı spesifisitelerini gösteren ROC eğrileri verilmiştir.

Tablo 13: 1. trimester kombine test parametrelerinin ve 2. trimester AFP'nin gebelik komplikasyonlarını saptama performansını gösteren ROC analizi

Area Under the Curve (Eğrinin Altında Kalan Alan)

	Area	Std. Error	Asymptotic Sig.	Asymptotic 95% Confidence Interval	
Test Result				Lower Bound	Upper Bound
1. trim. hCG	,426	,053	,164	,322	,530
AFP	,759	,042	,000***	,677	,842
PAPP-A	,323	,049	,001***	,228	,418

Yapılan ROC analizinde kötü prognozla ilişkili parametreler AFP ve PAPP-A olarak bulunmuştur. $p < 0.001$



Şekil 6: Gebelik komplikasyonlarının taramasında 1. trimester kombine test parametreleri ve 2. trimester AFP MoM değerlerinin sensitivite ve spesifisitelerini gösteren ROC eğrisi

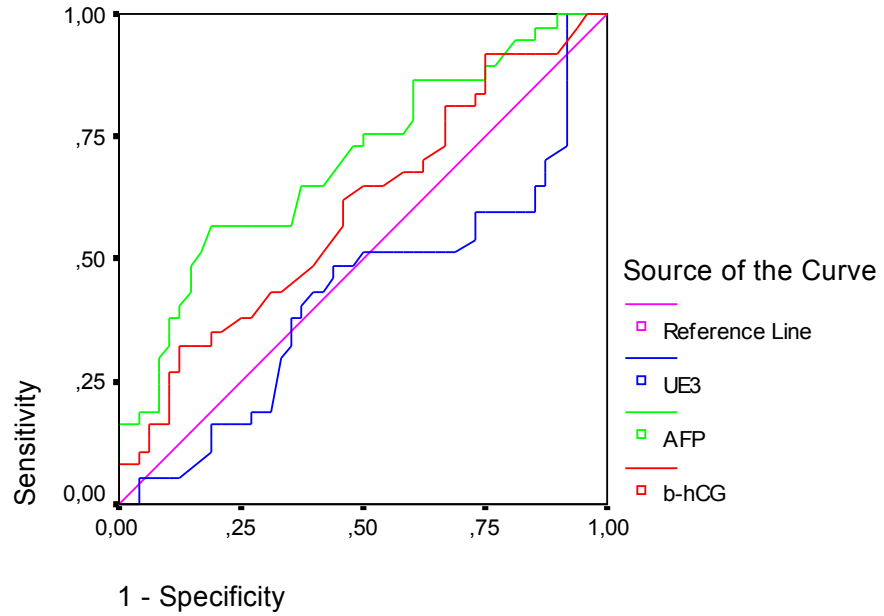
Tablo 14: 2. trimester üçlü tarama testi parametrelerinin gebelik komplikasyonlarını saptama performansını gösteren ROC analizi

Area Under the Curve (Eğrinin Altında Kalan Alan)

	Area	Std. Error	Asymptotic Sig.	Asymptotic 95% Confidence Interval	
Test Result				Lower Bound	Upper Bound
hCG	,599	,062	,119	,477	,721
AFP	,698	,058	,002	,585	,812
UE3	,427	,064	,253	,301	,553

Yapılan ROC analizinde kötü prognozla ilişkili yalnızca AFP bulunmuştur. $p < 0.01$

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 7: Gebelik komplikasyonlarının taramasında 2. trimester üçlü tarama testi parametrelerinin sensitivite ve spesifisiteğini gösteren ROC eğrisi

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda 10 ile 14. gestasyonal haftalarda ölçülen serum PAPP-A değerleri ile preeklampsi, erken gebelik kayıpları, intrauterin ölüm, preterm doğum ve fetal gelişim kısıtlılığı arasında ilişki saptanmıştır (41, 45, 48). Spencer ve arkadaşları düşük PAPP-A seviyeleri olan hastalarda SGA (small for gestational age), preterm doğum, fetal ölüm ve preeklampsi riskinin arttığını saptadılar (48). 5. persantilin altında (0.415 MoM) PAPP-A seviyesi ölçülen hastalarda 3. persantil altında doğum kilosu, 34. gebelik haftasından önce doğum ve fetal kayıplar için odds ratiolar (OR) sırasıyla 3.7, 2.4, ve 1.9 bulundu. Gebelik komplikasyonları için en yüksek olabilirlik oranları en düşük PAPP-A seviyeleri ile ilişkili bulundu. ABD' de 34,271 gebenin dahil edildiği çok merkezli FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk) çalışmasında düşük PAPP-A seviyeleri ve preeklampsi, spontal fetal kayıp, 5. persantil altında doğum kilosu, gestasyonel hipertansiyon ve preterm doğum arasında anlamlı ilişki saptandı (41). PAPP-A seviyeleri 10. persantilden (0.52 MoM) 1. persantile (0.28 MoM) ilerledikçe gebelik komplikasyonu gelişme riskinin arttığı izlendi. Birinci trimester trizomi 21 ve trizomi 18 riskini araştıran 8,012 hastanın dahil edildiği çokmerkezli First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Ultrasound Fetal Nuchal Translucency Screening Study (BUN) isimli çalışmada PAPP-A seviyeleri ile 20. haftadan önce gebelik kayıpları, fetal gelişim kısıtlılığı ve preterm doğum arasında anlamlı ilişki saptandı (45). Ancak, düşük PAPP-A seviyeleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olsa da, her bir gebelik komplikasyonu için sensitivite ve pozitif

prediktif değerler relatif olarak dūřuk bulundu. 5. persantilin altındaki PAPP-A değerlerinde 24. haftadan sonra fetal ölüm gelişmesi için sensitivite %10.5 ile %18.2 arasında seyrederken, pozitif ve negatif prediktif değerler sırasıyla %0.58 ve %99.75 idi. 10. persantil altında doğumlar için %10.4lk sensitivite ile pozitif prediktif değer %18.7 iken negatif prediktif değer %91.3 bulundu. Yüksek PAPP-A değerleri ile gebelik komplikasyonları arasında herhangibir ilişki gösterilmemiştir (34, 50). Bu çalışmada da yukarıdaki çalışmalarla uyumlu olarak PAPP-A değerlerinin 0,4 MoM dan dūřuk olması preeklampsi ve IUGR ile ilişkili bulundu.

Literatürdeki birçok çalışmaya göre 1. trimester dūřuk serbest hCG seviyeleri, fetal kayıp ile ilişkili gözükmektedir. Goetzl ve arkadaşları 5. persantilin altında (0.41 MoM) hCG seviyelerinde 24. haftadan önce fetal kayıpların 3 kat arttığını rapor ettiler (49). FASTER çalışmasında 5. persantilin altında anlamlı bir ilişki saptanmazken, 1. persantilin altındaki serbest hCG seviyelerinde 24. haftadan önce fetal kayıp riskinin arttığı belirtildi (dzeltiľmiř OR 3.64, % 95 güvenilirlik aralığı [CI] 1.96–6.76) (41). FASTER çalışmasının analizinde dūřuk serbest hCG seviyeleri ve 10. persantilin altında doğum kilosu arasında anlamlı ilişki bulunurken (dzeltiľmiř OR 1.55, %95 CI 1.33,1.80), 5. persantilin altında doğum ağırlığı ile serbest HCG arasında ilişki saptanmadı. Smith ve arkadaşları dūřuk hCG seviyeleri ve 5. persantilin altında doğum kilosuyla ilişki bulmadılar (42). Krantz ve arkadaşları 1. persantilin altında serbest hCG seviyeleri ile 10. persantilin altında doğum kilosu arasında anlamlı ilişki buldular (dzeltiľmiř OR 2.7, %95 CI, 1.3–1.9), ancak 5. persantilin altında serbest hCG ile 10. persantilin altında doğum ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki saptamadılar (45). Aynı zamanda preeklampsi ve preterm doğum dahil olmak üzere diğer gebelik komplikasyonları ile dūřuk serbest hCG arasında anlamlı ilişki olmadığını bildirdiler. Huang ve arkadaşlarının çalışmasında ise ilk trimester beta hCG seviyeleri median MoM larının herhangibir gebelik komplikasyonu ile ilişkili olmadığı belirtildi (51). Bu çalışmada da 0.5 MoM altında hCG seviyeleri ile hiçbir gebelik komplikasyonu arasında ilişki saptanmadı.

Yüksek AFP seviyeleri gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, erken fetal kayıp, preterm doğum, IUGR ve abruptio plasenta ile ilişkili bulunmuştur (35, 51, 52). Chandra ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yüksek AFP (>2 MoM) düzeyleri gebeliğe bağlı hipertansiyon, fetal gelişim kısıtlılığı ve özellikle intrauterin fetal ölüm ile ilişkili bulundu (53) . Yaron ve arkadaşları artmış AFP seviyelerinin (>2.5 MoM) gebeliğe bağlı hipertansiyon, fetal gelişim kısıtlılığı, intrauterin fetal ölüm ve

oligohidramnios ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu saptadılar (54). Audibert ve arkadaşları 1.5 MoM üzerinde AFP değerlerinin fetal gelişim kısıtlılığı ile alakalı olduğunu göstermiştir (55). Krause ve arkadaşları 2.5 MoM ve üzeri AFP değerlerinde düşük doğum ağırlığı, ve preterm doğum riskinin arttığını bildirdiler (52). Morris ve arkadaşları gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığını (SGA) en iyi tahmin eden parametrenin 2.0 MoM üzerinde AFP seviyeleri olduğunu gösterdiler (56). Bu çalışmada da diğer çalışmalarla uyumlu olarak 2.5 MoM dan yüksek AFP düzeyleri; preeklampsi, fetal gelişim kısıtlılığı, intrauterin fetal ölüm ve oligohidramnios olmak üzere çalışmada incelenen tüm gebelik komplikasyonlarıyla ilişkili bulunmuştur.

AFP' ye benzer şekilde, 2. trimester hCG seviyeleri de büyük olasılıkla plasental disfonksiyona bağlı olarak bazı gebelik komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur. Bu komplikasyonlar arasında preeklampsi, intrauterin fetal ölüm, preterm doğum, erken gebelik kaybı ve IUGR bulunmaktadır (35, 53, 57). Diğer bazı Down sendromu belirteçlerinde olduğu gibi, hCG seviyesi arttıkça, gebelik komplikasyonu gelişme riski artmaktadır. Towner ve arkadaşları 344 gebe ile yaptıkları çalışmada 2.0 MoM üzerinde hCG seviyeleri ile gebelik komplikasyonları arasında hiçbir ilişki saptamadılar (58). Ancak 3 MoM üzerinde hCG seviyelerinde preeklampsi nedeniyle erken doğum riskinde artış saptandı (OR 5.9, CI 1.5–23.2). Dugoff ve arkadaşlarının 2. trimester dörtlü tarama testi ile ilgili yaptıkları çalışmada belirteçler ayrı ayrı değerlendirildiğinde ve diğer analitlerin etkisi göz önüne alındığında yüksek hCG düzeyleri (>2 MoM) ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkinin anlamsız olduğunu gösterdiler (57). Buna benzer şekilde Spencer ve arkadaşları izole olarak artmış serbest hCG seviyelerinin düşük doğum ağırlığı, IUGR, preterm doğum, ve fetal ölümle ilişkili olmadığını gösterdiler (35). Chandra ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yüksek hCG (>2 MoM) düzeyleri yüksek AFP düzeyleri ile beraber gebeliğe bağlı hipertansiyon, fetal gelişim kısıtlılığı ve intrauterin fetal ölüm ile ilişkili bulundu (53). Yaron ve arkadaşları, 2.5 MoM üzerinde hCG seviyelerini gebeliğe bağlı hipertansiyon ve intrauterin fetal ölüm ile ilişkili buldular ancak yüksek hCG seviyeleri ile fetal gelişme geriliği ve oligohidramnios ile herhangi bir ilişki saptamadılar (54). Lieppman ve arkadaşları artmış hCG seviyelerinin fetal gelişim kısıtlılığı ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu bildirdiler (59). Brajenovic'-Milic've arkadaşları yüksek hCG seviyelerinde preeklampsi riskinin arttığını ancak oligohidramnios, intrauterin fetal

ölüm ve fetal gelişim kısıtlılığı ile herhangi bir ilişki bulunmadığını saptadılar (60). Bunun yanında, düşük 2. trimester hCG seviyeleri ile gebelik komplikasyonları arasında herhangi bir ilişki gösterilmemiştir. Önderoglu ve arkadaşları ikinci trimesterde yüksek AFP veya hCG seviyelerinin anormal plasentasyon göstergeleri olduğunu ve 2-2.5 MoM üzeri değerlerin IUGR riskini artırdığını bildirdiler (61). Bu çalışmada da 2.5 MoM üzerinde ölçülen hCG düzeylerinde fetal gelişim kısıtlılığı riskinin arttığı, ancak preeklampsi ve intrauterin fetal ölüm risklerinin değişmediği saptandı.

Yapılan birkaç çalışmada ankonjüge estriol ve gebelik komplikasyonları arasında ilişki saptanmıştır (54, 57, 62). Kowalczyk ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 0.75 MoM'un altında ölçülen 2. trimester uE3 seviyelerinde IUGR ve oligohidramnios riskinin arttığı saptanmıştır (62). Dugoff ve arkadaşlarının çalışmasında, 0.5 MoM'un altında uE3 seviyeleri, 10. ve 5. persantilin altında doğum ağırlığı ve erken gebelik kayıpları ile ilişkili bulundu (57). Sayın ve arkadaşları serum uE3 seviyeleri 1.26 moM'un ($p = 0.001$) altında olan gebelerde oligohidramnios riskinin, 0.88 MoM ($P = 0.047$) altında olan gebelerde de gestasyonel DM gelişme riskinin yüksek olduğunu rapor ettiler, ancak düşük uE3 seviyeleri ve preeklampsi arasında herhangi bir ilişki saptamadılar (63). Yaron ve arkadaşları, 0.5 MoM dan düşük uE3 seviyelerini gebeliğe bağlı hipertansiyon, fetal gelişim kısıtlılığı, intrauterin fetal ölüm ile ilişkili bulurken, oligohidramnios ile ilişkisiz olarak bildirdiler (54). Schleifer ve arkadaşları düşük uE3 seviyelerinin intrauterin fetal ölüm ile ilişkili olduğunu bildirdiler (64). Bradley ve arkadaşları ise ölçülemeyecek kadar düşük uE3 seviyeleri ile gebelik komplikasyonları arasında herhangi bir ilişki saptamadıklarını bildirdiler (65). Bu çalışmada ise, düşük uE3 seviyeleri (<0.5 MoM) preeklampsi ile ilişkili bulunurken, IUGR ve intrauterin fetal ölüm ile ilişkisiz bulunmuştur.

Yukarıda bahsi geçen tüm çalışmalarda hem birinci hem ikinci trimester serum analitlerinin gebelik komplikasyonları ile ilişkili olduğu, ancak tek başlarına kullanıldıklarında bu belirteçlerin yeteri kadar sensitif ve spesifik olmadıkları gösterilmiştir. Bununla beraber büyük çaplı bazı çalışmalarda gebelik komplikasyonlarını tahmin etmede serum belirteçlerinin kombine olarak kullanılmasının daha etkili olabileceği önerilmiştir (53, 54, 57). Dugoff ve arkadaşları anormal serum belirteçi sayısı arttıkça, gebelik komplikasyonlarıyla olan ilişkinin kuvvetlendiğini saptamışlardır (57). FASTER çalışmasında dördü tarama

testi yapılan gebelerde iki, üç ya da dört anormal serum belirteci olan hastalarda komplikasyon gelişme riskinin, sadece tek bir serum belirteci anormal izlenen gebelere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Buna benzer olarak, Chandra ve arkadaşları AFP ve hCG' nin beraber olarak yüksek izlendiği gebelerde fetal ölüm, preterm doğum, fetal gelişim kısıtlılığı ve gebeliğe bağlı hipertansiyon gelişmesi için relatif risklerin; tek başına AFP veya hCG' nin yüksek olduğu gebelere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (53). Ancak yine de bu çalışmalar, belirteçlerin beraber kullanılmasıyla elde edilen sensitivite ve spesifisitenin gebelik komplikasyonlarının önceden tahmini için yeteri kadar iyi olmadığını göstermiştir.

Serum belirteçlerinin diğer maternal faktörlerle ve tarama metodlarıyla kombine edilmesinin prediktif değeri artıracağı düşüncesiyle, maternal serum belirteçleri ile maternal özelliklerin kombine edildiği bir takım çalışmalar yapılmıştır. FASTER çalışmasından alınan veriler ile yaş, beden kitle endeksi, ırk, parite, önceki gebeliklerde erken doğum veya erken gebelik kaybı hikayesi ve güncel gebelikte birinci trimester vajinal kanama gibi maternal özelliklerin değerlendirilmesiyle erken gebelik kayıplarının %36' sının saptanabileceği gösterildi (41). Maternal serum PAPP-A, AFP, ve uE3 ile erken gebelik kayıplarının %40'ının saptanabileceği gösterildi. Maternal özellikler serum belirteçleri ile kombine edildiğinde ise erken gebelik kayıplarını saptama oranlarının %46 lara çıktığı izlendi.

Bazı çalışmalarda ise maternal serum belirteçleri ile uterin arter Doppler parametrelerinin kombinasyonu araştırılmıştır (66-68). Elsandabesee ve arkadaşları, ikinci trimester tarama testinde hCG seviyeleri 3.0 MoM' un üzerinde ve AFP seviyeleri 2.5 MoM' un üzerinde izlenen gebelerde 18-22. haftalarda uterin arter Doppler parametrelerini değerlendirdikleri çalışmalarında, gebelik komplikasyonlarını tahmin etmedeki sensitivitenin %43, spesifisitenin %70, pozitif prediktif değerin %18 ve negatif prediktif değerin %89 olduğunu bildirdiler (67). Onwudiwe ve arkadaşları 22-24. haftalarda ölçülen uterin arter PI değerlerini maternal özellikler ve ortalama arteriyel basınçla kombine ederek inceledikleri çalışmalarında, %10 luk bir yanlış pozitiflikle erken preeklampsiyi %100 oranında ve geç preeklampsiyi %56.4 oranında öngörebildiklerini bildirdiler (68).

Bununla beraber gebelik komplikasyonlarının daha erken safhalarda tahmin edilmesinin, potansiyel tedavilerin komplikasyonları önlemedeki etkinliğini artıracağı düşüncesiyle, 1. trimesterde de Doppler parametrelerini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Pialis ve arkadaşları 5. persantilin altındaki gebeliklerin

tahmininde ortalama pulsatilite endeksi ve PAPP-A'nın beraber kullanılmasının, her birinin tek başına kullanılmasından çok daha etkili olduğunu göstermiştir (69). Poon ve arkadaşları, maternal faktörleri tek başlarına değerlendirdiklerinde erken preeklampsiyi %47 oranında tahmin edilebilirlerken, 11-13. haftalarda ölçülen ortalama arteriyel basıncı maternal faktörlerle kombine ettiklerinde %10 luk yanlış pozitiflik oranıyla beraber erken preeklampsiyi saptama oranlarını %76'ya çıkarmışlardır (70). Yine Poon ve arkadaşları başka bir çalışmalarında ise 11-13. haftalarda ölçülen uterin arter PI'sinin maternal faktörler, ortalama arteriyel basınç, serum PAPP-A ve PIGF ile kombinasyonu ile erken preeklampsi olgularının %90 oranında saptanabileceğini bildirdiler (71).



SONUÇ

Bu çalışmada literatürdeki yayınlarla uyumlu olarak 1. ve 2. trimesterde Down sendromu taramasında kullanılan serum belirteçleri ile gebelik komplikasyonları arasında anlamlı ilişkiler saptandı. 0.4 MoM altında PAPP-A düzeyleri preeklampsi ve fetal gelişim kısıtlılığı ile ilişkili bulunurken, 2.5 MoM üzerinde AFP düzeyleri çalışmada incelenen tüm gebelik komplikasyonları ile ilişkili bulundu. 0.5 MoM altında uE3 seviyeleri preeklampsi ile ilişkili bulunurken, 3 MoM üzeri 2. trimester hCG düzeyleri fetal gelişim kısıtlılığı ile ilişkili bulundu. 0.5 MoM altında 1. trimester serbest hCG düzeyleri ile hiçbir gebelik komplikasyonu arasında ilişkili saptanmadı.

Down sendromu taramasında kullanılan serum belirteçleri ile gebelik komplikasyonları arasında anlamlı ilişkiler vardır, ancak serum belirteçlerinin optimal sınır değerleri ve hangi belirteçlerin hangi komplikasyonlarla ilişkili olduğu henüz açık olarak ortaya konmamıştır. Gebelik komplikasyonlarını öngörmedeki düşük sensitivite ve pozitif prediktif değerlerinden dolayı, maternal serum belirteçlerinin bu hastalıkları taramadaki etkinlikleri zayıftır. Ancak maternal serum belirteçlerinin maternal faktörler ve Doppler parametreleri ile kombine edilerek değerlendirilmeleri, gebelik komplikasyonları açısından riskli popülasyonun belirlenmesinde en etkili metod olarak gözükmektedir. Yüksek riskli popülasyonların birinci trimester gibi erken bir evrede saptanması, komplikasyonların önlenmesinde çok daha etkili olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Walker JJ. Pre-eclampsia. Lancet. 2000;356:1260–1265.
2. Seed PT, Chappell LC, Black MA et al. Prediction of Preeclampsia and Delivery of Small for Gestational Age Babies Based on a Combination of Clinical Risk Factors in High-Risk Women. Hypertens Pregnancy. 2010; 25: 330-335
3. Tuuli MG, Odibo AO. First- and second-trimester screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. Clin Lab Med. 2010;30:727-46
4. Wald NJ, Kennard A, Densem JW, Cuckle HS, Chard T, Butler L. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. BMJ. 1992 ;305:391-4
5. Scharf A, Seppelt M, Sohn C. Doppler flow velocity to measure the redistribution of fetal cardiac output in fetal stress. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003;110:119-26.
6. Madazlı R. Plasenta. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2008, pp. 159-265.
7. Sibai BM. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) births. Semin Perinatol. 2006; 30:16-9.
8. Marsál K. Intrauterine growth restriction. Curr Opin Obstet Gynecol. 2002; 14:127-35.
9. Chaddha V, Viero S, Huppertz B, Kingdom J. Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. Semin Fetal Neonatal Med. 2004; 9:357-69.

10. ACOG Committee opinion. Perinatal and infant mortality statistics. Number 167, December 1995. Committee on Obstetric Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 53:86.
11. Reddy UM, Goldenberg R, Silver R, Smith GC, Pauli RM, Wapner RJ, Gardosi J, Pinar H, Grafe M, Kupferminc M, Hulthén Varli I, Erwich JJ, Fretts RC, Willinger M. Stillbirth classification--developing an international consensus for research: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol.* 2009;114:901-14.
12. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet.* 2001;357:53–6.
13. Caniggia I, Winter J, Lye SJ, et al. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta.* 2000; 21:25–30.
14. Scifres CM, Nelson DM. Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblast cell death. *J Physiol.* 2009;587:3453–8.
15. Vatten LJ, Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? *BJOG.* 2004; 111:298–302.
16. von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22:143–8.
17. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; CD004659.
18. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, Group PC. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007; 369:1791–1798.

19. Mine K, Katayama A, Matsumura T, Nishino T, Kuwabara Y, Ishikawa G, Murata T, Sawa R, Otsubo Y, Shin S, Takeshita T. Proteome analysis of human placentae: pre-eclampsia versus normal pregnancy. *Placenta*. 2007;28:676-87.
20. Rozovski U, Jonish-Grossman A, Bar-Shira A, Ochshorn Y, Goldstein M, Yaron Y. Genome-wide expression analysis of cultured trophoblast with trisomy 21 karyotype. *Hum Reprod*. 2007;22:2538-45.
21. Palomaki GE, Steinort K, Knight GJ, Haddow JE. Comparing three screening strategies for combining first- and second-trimester Down syndrome markers. *Obstet Gynecol* 2006; 107:367.
22. Wald N. Down's syndrome. In: *Antenatal and Neonatal Screening*. Oxford University Press, Oxford, 2000. pp. 85-87
23. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, et al. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med*. 2005; 353:2001.
24. Palomaki GE, Haddow JE, Knight GJ, et al. Risk-based prenatal screening for trisomy 18 using alpha-fetoprotein, unconjugated oestriol and human chorionic gonadotropin. *Prenat Diagn*. 1995; 15:713.
25. Kratz LE, Kelley RI. Prenatal diagnosis of the RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet*. 1999; 82:376.
26. Lambert-Messerlian GM, Saller DN Jr, Tumber MB, et al. Second-trimester maternal serum inhibin A levels in fetal trisomy 18 and Turner syndrome with and without hydrops. *Prenat Diagn*. 1998; 18:1061.
27. Benn PA, Gainey A, Ingardia CJ, et al. Second trimester maternal serum analytes in triploid pregnancies: correlation with phenotype and sex chromosome complement. *Prenat Diagn*. 2001; 21:680.

28. Spencer, K, Nicolaides, KH. A first trimester trisomy 13/trisomy 18 risk algorithm combining fetal nuchal translucency thickness, maternal serum free beta-hCG and PAPP-A. *Prenat Diagn.* 2002; 22:877.
29. Comstock, CH. Antenatal diagnosis of placenta accreta: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26:89.
30. Palomaki, GE, Hill, LE, Knight, GJ, Haddow, JE. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein levels in pregnancies associated with gastroschisis and omphalocele. *Obstet Gynecol.* 1988; 71:906.
31. Ryynänen, M, Seppälä, M, Kuusela, P, et al. Antenatal screening for congenital nephrosis in Finland by maternal serum alpha-fetoprotein. *Br J Obstet Gynaecol.* 1983; 90:437.
32. Smith, GC, Wood, AM, Pell, JP, et al. Second-trimester maternal serum levels of alpha-fetoprotein and the subsequent risk of sudden infant death syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 351:978.
33. Schoen, E, Norem, C, O'Keefe, J, et al. Maternal serum unconjugated estriol as a predictor for Smith-Lemli-Opitz syndrome and other fetal conditions. *Obstet Gynecol.* 2003; 102:167.
34. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008; 28:7-10.
35. Spencer K. Second-trimester prenatal screening for Down syndrome and the relationship of maternal serum biochemical markers to pregnancy complications with adverse outcome. *Prenat Diagn.* 2000;20:652-6.
36. Dugoff L; Society for Maternal-Fetal Medicine. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol.* 2010;115:1052-61.

37. Yaron Y, Ochshorn Y, Heifetz S, Lehavi O, Sapir Y, Orr-Urtreger A. First trimester maternal serum free human chorionic gonadotropin as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2002; 17:352-6.
38. Ganapathy R, Ayling LJ, Whitley GS, Cartwright JE, Thilaganathan B. Effect of first-trimester serum from pregnant women with high-resistance uterine artery Doppler resistance on extravillous trophoblast invasion. *Hum Reprod.* 2006; 21:1295-8.
39. Huang T, Alberman E, Watt HC, Wald NJ. Using Down syndrome serum screening results to predict low birthweight. *Prenat Diagn.* 2003;23:420-6
40. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of impending fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28:637-43.
41. Dugoff L, Cuckle HS, Hobbins JC, Malone FD, Belfort MA, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, Eddleman KA, Dar P, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME; FaSTER Trial Research Consortium. Prediction of patient-specific risk for fetal loss using maternal characteristics and first- and second-trimester maternal serum Down syndrome markers. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199:290.
42. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:1762-7.
43. Lepage N, Chitayat D, Kingdom J, Huang T. Association between second-trimester isolated high maternal serum maternal serum human chorionic gonadotropin levels and obstetric complications in singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188:1354-9.

44. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, Désilets VA, Johnson JA, Langlois S, Summers A, Wyatt P; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Genetics Committee. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30:918-49.
45. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, Silver R, Pergament E, Platt LD, Filkins K, Johnson A, Mahoney M, Hogge WA, Wilson RD, Mohide P, Hershey D, Wapner R; First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191:1452-8.
46. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension.* 2009; 53:812-8.
47. Onwudiwe N, Yu CK, Poon LC, Spiliopoulos I, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32:877-83.
48. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:15–9.
49. Goetzl L, Krantz D, Simpson JL, Silver RK, Zachary JM, Pergament E, et al. Pregnancy-associated plasma protein A, free beta-hCG, nuchal translucency, and risk of pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2004;104:30–6.

50. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (The FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1446–51.
51. Huang T, Hoffman B, Meschino W, Kingdom J, Okun N. Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2010;30:471-7.
52. Krause TG, Christens P, Wohlfahrt J, Lei U, Westergaard T, Norgaard-Pedersen B, et al. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2001;97:277–82.
53. Chandra S, Scott H, Dodds L, Watts C, Blight C, Van Den Hof M. Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:775–81.
54. Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, O'Brien JE, Hallak M, Johnson MP, Evans MI. Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum alpha-fetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181:968-7.
55. Audibert F, Benchimol Y, Benattar C, Champagne C, Frydman R. Prediction of preeclampsia or intrauterine growth restriction by second trimester serum screening and uterine Doppler velocimetry. *Fetal Diagn Ther.* 2005; 20:48-5.
56. Morris RK, Cnossen JS, Langejans M, Robson SC, Kleijnen J, Ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Khan KS. Serum screening with Down's syndrome markers to predict pre-eclampsia and small for gestational age: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008; 8:33.

57. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Vidaver J, Sullivan L, Canick JA, et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2005;106:260–7.
58. Towner D, Gandhi S, El Kady D. Obstetric outcomes in women with elevated maternal serum human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194:1676–82.
59. Lieppman RE, Williams MA, Cheng EY, Resta R, Zingheim R, Hickok DE, Luthy DA. An association between elevated levels of human chorionic gonadotropin in the midtrimester and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1852-6
60. Brajenović-Milić B, Tislarić D, Zuvic-Butorac M, Bacić J, Petrović O, Ristić S, Mimica M, Kapović M. Elevated second-trimester free beta-hCG as an isolated finding and pregnancy outcomes. *Fetal Diagn Ther.* 2004;19:483-7.
61. Onderoğlu LS, Kabukçu A. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin level associated with adverse pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997; 56:245-9.
62. Kowalczyk TD, Cabaniss ML, Cusmano L. Association of low unconjugated estriol in the second trimester and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 1998; 91:396-400.
63. Sayin 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. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;277:47-53.
64. Schleifer RA, Bradley LA, Richards DS, Ponting NR. Pregnancy outcome for women with very low levels of maternal serum unconjugated estriol on second-trimester screening. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173:1152-6.

65. Bradley LA, Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE, Opitz JM, Irons M, Kelley RI, Tint GS. Levels of unconjugated estriol and other maternal serum markers in pregnancies with Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome fetuses. *Am J Med Genet.* 1999; 82:355-8.
66. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn.* 2005;25:949-53.
67. Elsandabesee D, Srinivas M, Kodakkattil S. The clinical value of combining maternal serum screening and uterine artery Doppler in prediction of adverse pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol.* 2006;26:115-7.
68. Onwudiwe N, Yu CK, Poon LC, Spiliopoulos I, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32:877-83.
69. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11–14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:135–40.
70. Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 33:23-33.
71. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, et al. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension.* 2009;53:812–8.