



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ

BİRİNCİ TRİMESTER PAPP-A DÜZEYİ İLE TERM GEBELİKLERDE İZOLE OLİGOHİDRAMNİYUZ İLİŞKİSİ

Dr. Emine EFENDİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2021



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ

BİRİNCİ TRİMESTER PAPP-A DÜZEYİ İLE TERM
GEBELİKLERDE İZOLE OLİGOHİDRAMNİYUZ İLİŞKİSİ

Dr. Emine EFENDİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hüseyin Levent KESKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2021

TEŞEKKÜR

Ankara Şehir Hastanesi'nde asistanlık eğitimim süresince kendisiyle çalışma fırsatı bulduğum, kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bize yol gösteren ve destek olan Sayın Başhekimimiz Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e,

Asistanlık eğitimim süresince çalışmaktan mutluluk duyduğum, eğitimimde ve tez çalışmamda ilgisini ve tecrübesini göstermekten kaçınmayan, kendisinden insanlığa dair çok şey öğrendiğim değerli hocam Sayın Doç. Dr. Hüseyin Levent KESKİN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi ve Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum alanında değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, hekimlik sanatının inceliklerini öğreten ve yetişmemde büyük katkıları olan değerli hocalarımıza, uzman abi ve ablalarımıza,

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, ebe ve hemşirelerimize, ameliyathane ve klinik personellerimize,

Bugünlere gelmemde emekleri olan, sonsuz sevgilerini, fedakarlıklarını benden esirgemeyen, her zaman yanımda olan, çalışmalarını ve azimlerini örnek aldığım değerli annem Hanife Efendi ve babam Nevzat Efendi'ye,

Aile olmanın güzelliklerini yaşatan, hayatın yorgunluğu içerisinde bana neşe veren kardeşime ve yeğenlerime,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emine Efendi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. AMNİYON SIVISI.....	2
2.1.1. Amniyon Sıvısının Bileşenleri.....	3
2.1.2. Amniyon Sıvısının Dinamiği	3
2.1.3. Amniyon Sıvısının Ölçüm Yöntemleri	5
2.2. AMNİYON SIVI ANOMALİLERİ.....	8
2.2.1. Tanımlar.....	8
2.2.2. Prevalans ve Epidemiyoloji	10
2.2.3. Etiyoloji ve Patofizyoloji	12
2.2.4. Klinik Özellikler	15
2.2.5. Görüntüleme	17
2.2.6. Yönetim, Tedavi	19
2.3. PAPP-A.....	20
2.3.1. Klinikte PAPP-A.....	23
2.3.2. PAPP-A ile Amniyon sıvı dinamiği arasındaki ilişki	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI	26
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:	26
3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:	26
3.1.3. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri.....	26
3.2. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ	28
3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER	28
3.4. ÇALIŞMA KILAVUZU VE BENZERLİK ORANI.....	28
3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	39
7. KAYNAKLAR	41
8. ÖZGEÇMİŞ	51
EKLER: Etik Kurul Kararı.....	52

KISALTMALAR

ACOG	: The American College of Obstetricians and Gynecologists/ Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği
AFI	: Amniotic Fluid Index/ Amniyotik Sıvı İndeksi
BMI	: Body Mass Index / Vücut kitle indeksi
C/S	: Caesarean section/ Sezaryen
EMR	: Early membrane rupture/ Erken membran rüptürü
GH	: Gestasyonel hafta
IGF	: Insulin like growth factor/ İnsülin benzeri büyüme faktörünü
IUGR	: Intrauterin growth restriction/ İntrauterin büyüme geriliği
İO	: İzole Oligohidramniyoz
MoM	: Multiple of the median/ Medyanın katı
NSVY	: Normal spontan vajinal yol
PAPP-A	: Pregnancy-associated Plasma Protein A/ Gebelikle ilişkili plazma protein A
SGA	: Small gestational age/ Gebelik yaşına göre küçük
SD	: Standart sapma
SDP	: Tek en derin dikey sıvı cebi
USG	: Ultrasonografi
YDYB	: Yenidoğan yoğun bakım

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Amniyon sıvısı parametreleri.....	3
Tablo 2. Gebeliğin ilerleyen döneminde amniyon sıvı dinamiği	4
Tablo 3. Oligohidramniyoz ile ilişkili durumlar	11
Tablo 4. Olguların demografik, obstetrik ve postnatal verilerinin karşılaştırılması..	30
Tablo 5. Doğum haftasına göre olguların PAPP-A değerlerinin karşılaştırılması	31
Tablo 6. Birinci trimester PAPP-A değerlerine göre term gebelikte izole oligohidramniyoz ve normal sınırlarda Amniyon Sıvı İndeksi olan gebe oranı	31
Tablo 7. İzole oligohidramniyoz ve Kontrol grubu PAPP-A değerlerinin korelasyon analizi	33
Tablo 8. Oligohidramniyoz ve PAPP-A ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar	35

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Amniyotik sıvı hacmi normogramı	2
Şekil 2.	En derin tek cep tekniği ile amniyon sıvı hacmi ölçümü	6
Şekil 3.	Amniyotik sıvı indeksini ölçmek için dört kadran tekniğinin şematik diyagramı	7
Şekil 4.	Amniyotik sıvı indeksinin gebelik haftasına göre persentil normogramı	7
Şekil 5.	Oligohidramniyoz olgusu.....	9
Şekil 6.	Obstrüktif üropatiye bağlı gelişen oligohidramniyoz olgusu.....	13
Şekil 7.	Üreteropelvik bileşke darlığına bağlı gelişen oligohidramniyoz olgusu ...	14
Şekil 8.	Dikoryonik diamniyotik ikiz gebelikte erken membran rüptürüne bağlı oligohidramniyoz olgusu	15
Şekil 9.	Gebelikle ilişkili plazma protein-A'nın (PAPP-A) proteolitik aktivitesinin şematik görünümü.....	21
Şekil 10.	Gebelik haftasına göre PAPP-A düzeyinin değişimi	23
Şekil 11.	Birinci trimester PAPP-A değerlerine göre gruplandırmada izole oligohidramniyoz ve normal sınırlarda Amniyon Sıvı İndeksi olan gebe sayısı	32
Şekil 12.	Olguların PAPP-A MoM değerlerinin AFI ile ilişkisi	34

ÖZET

Amaç: Sağlıklı ilerleyen bir gebeliği komplike hale getiren obstetrik patolojilerden biri de oligohidramniyozdur. Azalmış amniyon sıvısı olarak tanımlanan oligohidramniyoza tıbbi veya obstetrik bir patolojinin eşlik etmemesi için ise izole oligohidramniyoz terimi kullanılmaya başlanmıştır. İzole oligohidramniyozun olumsuz obstetrik, prenatal, natal ve postnatal etkilerinin olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır. Feto-maternal olumsuz sonuçlar ile ilişkili olduğu bildirilen gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) birinci trimester tarama testi olarak sık çalışılan laboratuvar parametresidir. Term gebelerde izole oligohidramniyoz ile birinci trimester PAPP-A değerinin ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Retrospektif, olgu-kontrol olarak planlanan çalışmamıza Aralık 2019- Aralık 2020 tarihleri arasında doğum yapmış term gebelerden (≥ 37 . gebelik haftası) dahil edilme kriterlerini karşılayan 300 olgu alındı. Amniyotik sıvı endeksi (AFI) 50 mm altında olan 150 gebe izole oligohidramniyoz grubunu oluştururken, 150 sağlıklı gebe ise kontrol grubuna oluşturdu. Olguların demografik ve klinik özellikleri, gebelik haftası, amniyotik sıvı endeksi (AFI), PAPP-A değerleri, doğum şekli, bebeğin doğum kilosu kaydedildi. Olgu ve kontrol gruplarının PAPP-A değerleri ile ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Term izole oligohidramniyoz olgularımızın sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PAPP-A değerleri, doğum ağırlığı ve doğum haftasına göre gruplandırmada istatistiksel olarak anlamlı farklı olmadığını bulduk. Yalnızca izole oligohidramniyoz grubunda C/S ile doğum oranını kontrol grubuna göre daha sık saptadık (%51,3'e karşı %39,3 $p=0,037$). İzole oligohidramniyoz olgularımızın AFI değeri ile PAPP-A arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon mevcuttu ($r=0,195$ $p=0,017$). Vücut kitle indeksi ile PAPP-A arasında hem izole oligohidramniyoz hem de kontrol grubunda negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon mevcuttu (sırasıyla $r = 0,291$ ve $-0,171$; $p < 0,001$ ve $0,037$).

Sonuç: Term gebelerde birinci trimester PAPP-A değerinin izole oligohidramniyoz ile ilişkili olmadığını, ancak beklenenin aksine AFI ile pozitif yönde korele olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler: İzole oligohidramniyoz, PAPP-A, AFI

ABSTRACT

Aims: Oligohydramnios is one of the obstetric pathologies that complicates a healthy progressing pregnancy. Oligohydramnios was defined as decreased amniotic fluid. For oligohydramnios not accompanied by a medical or obstetric pathology, the definition of isolated oligohydramnios has started to be used. Whether isolated oligohydramnios has adverse obstetric, prenatal, natal and postnatal effects is not yet clear. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A), which is reported to be associated with fetomaternal adverse outcomes, is a frequently studied laboratory parameter as a first-trimester screening test. We aimed to evaluate the relationship between isolated oligohydramnios and first-trimester PAPP-A value in term pregnant women.

Materials & Methods: Our study was planned as a retrospective case-control. 300 cases who met the inclusion criteria from term pregnant women (≥ 37 th gestational week) who gave birth between December 2019 and December 2020 were included. While 150 pregnant women with amniotic fluid index (AFI) below 50 mm constituted the isolated oligohydramnios group, 150 healthy pregnant women constituted the control group. The demographic and clinical characteristics of the cases, gestational week, AFI, PAPP-A, delivery type, baby's birth weight were recorded on the case form. We evaluated the relationship between the case and control groups with PAPP-A values.

Results: We found that our term isolated oligohydramnios cases were not statistically significantly different in grouping according to PAPP-A values, birth weight and gestational week when compared with the healthy control group. Only in the isolated oligohydramnios group, we found the birth rate with C / S more frequently than the control group (51.3% versus 39.3% $p = 0.037$). There was a weak positive correlation between AFI and PAPP-A values of our isolated oligohydramnios cases ($r = 0.195$ $p = 0.017$). There was a weak negative correlation between body mass index and PAPP-A in both isolated oligohydramnios and the control group (respectively $r = -0.291$ and -0.171 ; $p < 0.001$ and 0.037).

Conclusion: We found that first trimester PAPP-A value in term pregnant women was not associated with isolated oligohydramnios. Contrary to expectations, there was a positive correlation between AFI and PAPP-A in isolated oligohydramnios cases.

Key Words: isolated oligohydramnios, PAPP-A, AFI



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin ilk aylarından itibaren fetüsü çevreleyen amniyon sıvısı, fetal solunum, gastrointestinal, üriner ve kas-iskelet sisteminin normal gelişimi için gerekli olan en önemli bileşenlerindendir [1]. Bu önemli bileşen olan amniyotik sıvının hacmen azalması oligohidramniyoz olarak tanımlanmıştır [2–5]. Gebeliklerin %0,5-8’ini komplike eden oligohidramniyoz perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur [2,6–10]. Bunlar arasında fetal distres için artmış sezaryen doğum riskinin yanı sıra düşük Apgar skoru, postmatürite, mekonyum aspirasyon sendromu bulunmaktadır [11].

Konjenital anomaliler, hipertansiyon, diyabet, erken membran rüptürü ve intrauterin büyüme geriliği (IUGR) gibi tıbbi veya obstetrik bir sorunun izole olarak saptanan oligohidramniyoz, Zhang ve ark. tarafından olumsuz gebelik sonuçları geliştirmedeğinin bildirilmesi ile “İzole Oligohidramniyoz” olarak tanımlanmıştır [5]. Diğer yandan izole oligohidramniyoz ile artmış fetal distres ve sezeryan doğum riskini ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur [11,12]. İzole oligohidramniyozun tanısı, perinatal olumsuz sonuçları ve yönetimi hakkında literatürde az sayıda veri olup bu konu halen tartışmalıdır.

Gebelik ile ilişkili plazma protein-A (PAPP-A), insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein (IGFBP) üzerine etkili glikoprotein yapıda bir proteazdır [13–17]. Özellikle 11–13. GH’da 5 persentilden düşük maternal serum PAPP-A düzeyi kromozomal olarak normal fetüslerde spontan abortus, ölü doğum, bebek ölümü, IUGR, preterm doğum ve preeklampsi gibi fetal ve maternal olumsuz durumlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [18–20].

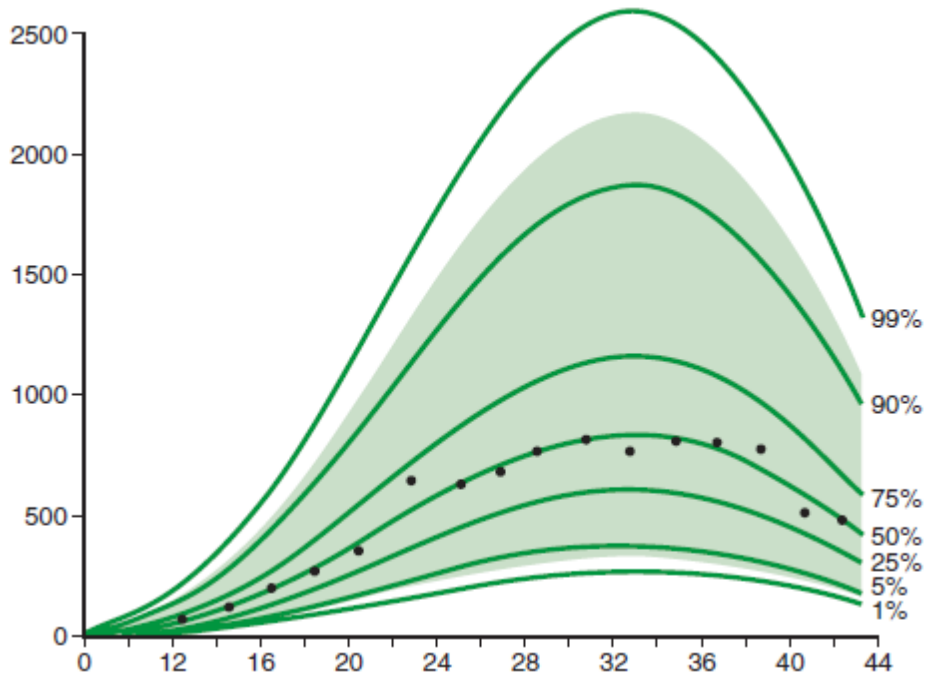
İzole oligohidramniyozun bir biyobelirteç ile tanımlanmasının perinatal olumsuz sonuç ve yönetimine önemli bir kılavuz olacağı kanısındayız. Çalışmamızda son adet tarihine veya birinci trimester ultrasonografi ölçümüne göre 37. hafta ve üzeri olup izole oligohidramniyoz saptanan term gebeler ve kontrol grubunda birinci trimester tarama testi sırasında ölçülen PAPP-A düzeyinin karşılaştırılarak biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AMNİYON SIVISI

Gebeliğin ilk aylarından itibaren amniyon epitelinden salgılanarak fetüsü çevreleyen amniyon sıvısı, fetal gelişimin önemli bileşenlerindendir [1,21,22]. Fetus ve umbilikal kordu mekanik ve biyolojik travmalardan korumanın yanı sıra sıvı elektrolit dengesi ve termoregülasyon sağlar [21,22]. Amniyotik sıvı, fetal solunum, gastrointestinal, üriner ve kas-iskelet sisteminin normal gelişimi için gereklidir [1].

Ortalama amniyotik sıvı hacmi 10. gestasyonel hafta (GH)'da 30 ml iken, 16-20. GH'da 200-400 ml'ye, son trimesterde ise yaklaşık 800-1000 ml'ye kadar ulaşır. 34-36. GH itibariyle ise azalmaya başlayan amniyotik sıvı hacmi 40. GH'dan sonra haftada %8 gibi önemli bir oranda azalır (Şekil 1) [3].



Şekil 1. Amniyotik sıvı hacmi normogramı

*Dikey eksen amniyotik sıvı hacmini (ml), yatay eksen gestasyonel haftayı ifade eder.

**Siyah noktalar her iki hafta aralığının ortalamasını ifade eder.

“W.M. Gilbert, Amniotic Fluid Disorders, in: S. Gabbe, J. Niebyl, J. Simpson, M. Landon, H. Galan, E. Jauniaux, D. Driscoll, V. Berghella, W. Grobman (Eds.), *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 7th Edition, Elsevier, 2016: pp. 834–845.” dan aynen alınmıştır [3]

2.1.1. Amniyon Sıvısının Bileşenleri

Amniyotik sıvının %99'unu su oluştururken, kalanını fetal epitel hücreleri ile elektrolitler ve organik maddeler (protein, karbonhidrat vb.) oluşturur. Gebeliğin ilk trimesterinde amniyotik membran ana kaynak iken gebelik ilerlemesiyle amniyon sıvısını oluşturan kaynaklar çeşitlenmektedir [4,21,22].

Tablo 1. Amniyon sıvısı parametreleri

	Erken Gebelik	Geç Gebelik
pH	7,22	7,12
Osmolarite	280 - 290 mOsm/kg H ₂ O	250 - 260 mOsm/kg H ₂ O
Bikarbonat	16.6 mEq/L	14.8 mEq/L
Klorid	106-110 mEq/L	106 mEq/L
pCO₂	40 mmHg	51 mmHg

“F.G. Cunningham, K. Leveno, S.L. Bloom, C.Y. Spong, J.S. Dashe, B.L. Hoffman, B.M. Casey, J.S. Sheffield, eds., Amnionic Fluid, in: Williams Obstetrics, 24th ed., McGraw-Hill Education, 2014: pp. 231–239.” den uyarlanmıştır [4].

İlk trimesterde amniyotik sıvının bileşimi anne plazmasının benzeri iken yalnızca protein geçişi daha az olduğundan protein derişimi daha düşüktür. Elektrolit derişimi ise anne plazması ile izotoniktir. Gebelik ilerledikçe osmolaritede gerileme görülür. Osmolarite ile benzer şekilde pH'da da gebelik haftası ilerledikçe gerileme olur (*Tablo 1*). Gebeliğin farklı zamanlarında eliminasyona bağlı farklı konsantrasyonlarda olmak üzere üre, kreatinin, bilirubin gibi metabolitler bulunmaktadır. Bu metabolitlerin konsantrasyonu gebelik ilerledikçe artar [4,21,22].

2.1.2. Amniyon Sıvısının Dinamiği

Amniyotik sıvı hacmi 36. GH'dan itibaren azalmadan önce hamilelik ilerledikçe kademeli olarak artarak gebelik boyunca değişkenlik göstermektedir [21–23]. Erken gebelik döneminde amniyotik sıvının ana kaynağını amniyondan amniyotik

boşluğa suyun pasif, solüt maddelerin aktif transportu oluşturmaktadır [23]. Hamileliğin ilerleyen dönemlerinde ise, fetal idrar, solunum yolu salgıları, sıvının koryonik tabaka ve umbilikal kord boyunca aktarılması (intramembranöz akış) ve sıvının doğrudan amniyotik boşluk ile anne kanı arasında uterus duvarı boyunca (transmembranöz akış) hareket etmesi amniyotik sıvı hacmine katkıda bulunur [22,23]. Gebeliğin her günü bu çeşitlilikte sıvı amniyotik boşluğa girip çıkarak amniyotik sıvının hacmini oluşturur. Amniyotik boşlukta fetal idrar 8-11 GH'da mevcut iken, amniyotik sıvının ancak gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ana unsuru olmaktadır [2,23]. Fetal idrarın amniyotik sıvıya bu katkısından dolayı idrar oluşumu veya amniyotik boşluğa geçişini engelleyecek fetal patolojiler oligohidramniyoza sebep olabilmektedir [1,21,22,24]. Amniyotik sıvının klirensi ise fetal yutma ile intramembranöz ve transmembranöz akış ile sağlanır [4,21,22]. Geç gebelik döneminde amniyon sıvısının değişim dinamiğinin kaynakları ve yaklaşık miktarı *Tablo 2*'de sunulmuştur.

Tablo 2. Gebeliğin ilerleyen döneminde amniyon sıvı dinamiği

Amniyon sıvı dinamiği		Yaklaşık miktar, ml
Üretim	Fetal idrar ile	1000
	Fetal akciğer sıvısı ile	350
	Fetal faringeal sıvı ile	Minimal
Rezorbsiyon (Klirens)	Fetal yutma ile	750
	Plasental yüzey üzerinde fetal damarlardan intramembranöz akım ile	400
	Amniyotik membrandan transmembranöz akım ile	Minimal

“F.G. Cunningham, K. Leveno, S.L. Bloom, C.Y. Spong, J.S. Dashe, B.L. Hoffman, B.M. Casey, J.S. Sheffield, eds., Amnionic Fluid, in: Williams Obstetrics, 24th ed., McGraw-Hill Education, 2014: pp. 231–239.” den uyarlanmıştır [4].

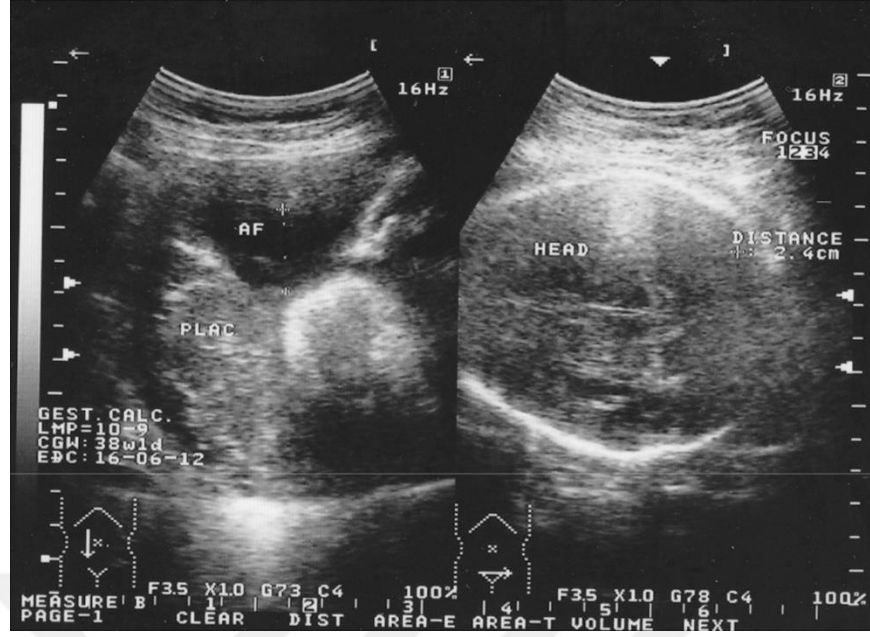
2.1.3. Amniyon Sıvısının Ölçüm Yöntemleri

Günümüzde kullanılan sonografik ölçümler öncesi amniyotik sıvı hacminin ölçümü daha invaziv teknikler ile değerlendirilmekte, bunların başında da boya dilüsyon testi gelmekteydi [4,5]. Mevcut sonografik teknolojinin kullanılması ile bu yöntemler deneysel amaçlı kullanılmaya başlanmıştır [25,26].

Sonografik olarak semi-kantitatif amniyon sıvısının volüm değerlendirilmesi perinatal kötü sonuçlar nedeniyle bir standart haline gelmiştir [4]. Deneyimli birisi tarafından yapıldığında amniyotik sıvı hacminin semikantitatif ve subjektif tahmini kabul edilebilir bulunmaktadır [4,27].

Kalitativ ölçüm tekniği, yine sonografik değerlendirmede klinisyenin tecrübesi ile amniyotik sıvı hacmini oligohidramniyoz, normal ve polihidramniyoz şeklinde sınıflamasıdır [27]. Her ne kadar deneyim ihtiyacı ve subjektiflik barındırsa da bazı çalışmalarda semi kantitatif yöntemlerle benzer duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir [27,28].

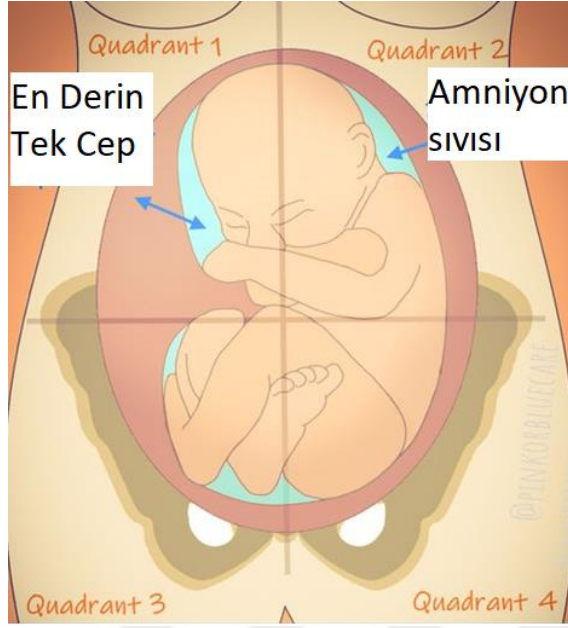
- a. **En Derin Tek Cep (EDC):** Umbilikal kordu veya ekstremiteleri içermeyecek şekilde amniyon sıvısının en büyük olarak izlendiği cebin uterin kontüre dik açıyla ölçülen dikey boyu olarak kullanılmaktadır [28]. Semikantitatif yöntemlerden biri olan EDC, maksimum dikey cep olarak da isimlendirilmektedir. Chamberlein ve ark. çalışmasındaki 3 ve 97. persentil değerleri olan 2-8 cm arası normal, <2 cm oligohidramniyozu, >8 cm polihidramniyozu ifade etmektedir [4]. Rashid ve ark. çalışmasında ise EDC >7,6 cm polihidramniyoz ve EDC <1,7 cm oligohidramniyoz olarak kabul edilebileceği bildirildi [29].



Şekil 2. En derin tek cep tekniği ile amniyon sıvı hacmi ölçümü

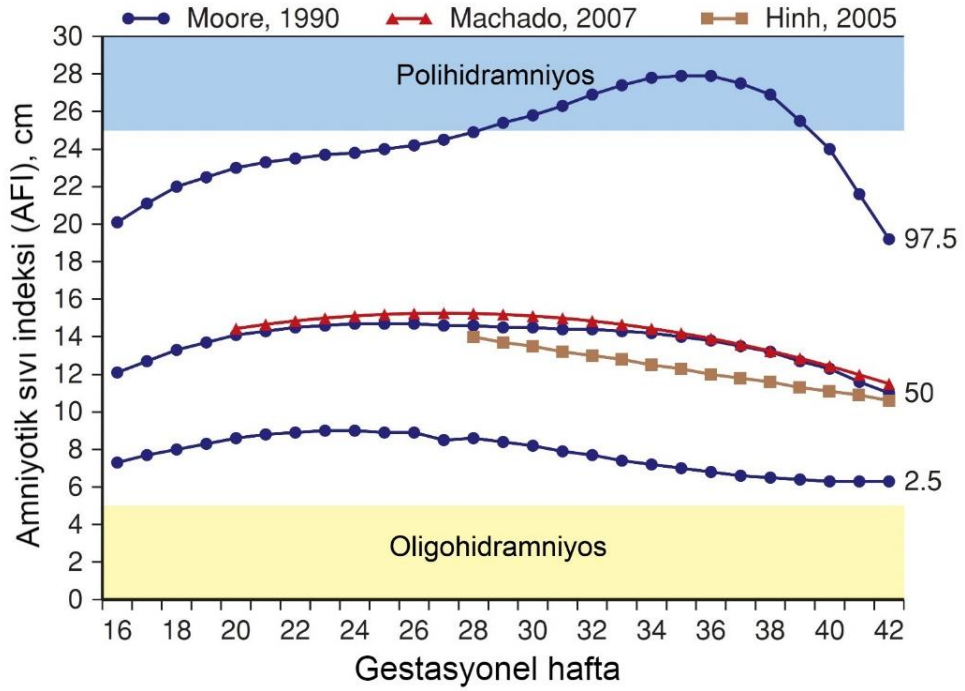
* İntrauterin büyüme geriliği olan bir fetusa ait 2,4 cm’lik EDC (en derin tek cep/ Single Deepest Pocket [SDP]) “S.Q. Rashid, Amniotic Fluid Volume Assessment Using the Single Deepest Pocket Technique in Bangladesh, Journal of Medical Ultrasound. 21 (2013) 202–206” den aynen alınmıştır [29].

b. Amniyotik Sıvı İndeksi (AFI): Amniyotik sıvı hacminin değerlendirilmesinde sık kullanılan yöntemlerdendir[4,27,28]. Uterusun Şekil 3’de şematize edildiği gibi dört hayali kadrana (umblikus ve linea nigra klavuzlanarak) bölünüp her kadrandaki en derin dikey ceplerin (fetal kordun ve ekstremiteleri içermeyen) dikey boylarının toplam değeridir [4,5,11,21,22,28]. Normal değerleri 5-20 cm arası olan AFI’de <5 cm oligohidramniyoz, >24 cm polihidramniyoz olarak ifade edilmektedir [4,5]. Her ne kadar sabit bir sınır değerler tarflense de gebelik haftasına göre 2,5 ve 97,5 persentiller bu değerlerden farklı olabilmektedir (Şekil 4) [4]. Persentil normogramının kullanımı ile sabit sınır değer kullanımı arasında anlamlı bir fark olup olmadığı netlik kazanmamıştır [30].



Şekil 3. Amniyotik sıvı indeksini ölçmek için dört kadrant tekniğinin şematik diyagramı

*<https://pinkorbluecare.com>'den uyarlanmıştır.



Şekil 4. Amniyotik sıvı indeksinin gebelik haftasına göre persentil normogramı

“F.G. Cunningham, K. Leveno, S.L. Bloom, C.Y. Spong, J.S. Dashe, B.L. Hoffman, B.M. Casey, J.S. Sheffield, eds., Amnionic Fluid, in: Williams Obstetrics, 24th ed., McGraw-Hill Education, 2014: pp. 231–239.” den uyarlanmıştır [6,7,25]

- c. **İki Çaplı Amniyon Sıvısı Cebi Ölçümü:** En derin dikey cep uzunluğunun yatay çap ile çarpımı cm^2 olarak ifade edilir. Normal aralığı 15-50 cm^2 iken <15 cm^2 oligohidramniyoz, >50 cm^2 polihidramniyoz olarak sınıflandırılır [4,25]. Klinik olarak kullanımı sınırlıdır [4,31].
- d. **2x1 veya 2x2 Cep Yöntemi:** Biyofizik profilde kullanılan bu yöntemde yeterli amniyotik sıvı hacmi denilebilmesi için en az 2x1 cm veya 2x2 cm cep ölçümü saptanmalıdır [2,32].
- e. **Eş Zamanlı Renkli Doppler Kullanımı:** Amniyon sıvı hacminin değerlendirmesinde bir diğer yöntem de renkli doppler kullanarak umbilikal kordun görülerek sıvı hacminin tanımlanmasıdır. Magann ve arkadaşlarının eş zamanlı renkli doppler USG kullanımının amniyotik sıvı hacminin tahminini değiştirip değiştirmediğini değerlendirdikleri 67 gebenin dahil edildiği çalışmalarında eş zamanlı renkli doppler kullanımının daha fazla oligohidramniyoz tanısına (AFI $11,6 \pm 5$ 'a karşı $9,3 \pm 4,9$; $p < 0,001$) sebep olduğunu bildirdiler [33]. Bu durumun klinisyenlerin gereksiz oligohidramniyoz tanısı koymasına ve olağan seyreden gebeliğe müdahale edilmesine yol açabileceği endişesi sebebiyle eş zamanlı renkli doppler kullanımı hakkında kesin bir görüş bulunmamaktadır.

2.2. AMNİYON SIVI ANOMALİLERİ

2.2.1. Tanımlar

a. Oligohidramniyoz:

Klinisyenler için endişe verici perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkili oligohidramniyoz, azalmış amniyotik sıvı hacmi olarak tanımlanmıştır [2,6–8]. Oligohidramniyoz tanımı için amniyotik sıvı hacminin kesin ölçümü invaziv değerlendirme gerektirdiğinden pratik uygulamada genellikle yarı kantitatif sonografik ölçümlerle yaklaşık olarak hesaplanır. Bunun için AFI, tek en derin dikey sıvı cebi (SDP, EDC) veya tek bir cebin değerlendirilmesi kullanılır [4,10,31]. Oligohidramniyoz genellikle $\text{AFI} \leq 5$ cm veya $\text{SDP} \leq 2$ cm olarak

tanımlanmaktadır[34]. Gebelik yaşına göre tanımlanmış persentil çizelgesinde üç veya beş persentile eşit veya küçük olması olarak da tanımlanmaktadır (Şekil 4) [4]. İkiz gebeliklerde ikizden ikize transfüzyon sendromu değerlendirilirken, oligohidramniyozu tanımlamak için ≤ 2 cm SDP kullanılır [25,35–37].



Şekil 5. Oligohidramniyoz olgusu

* 21. gestasyonel hafta fetüs. “P. Friedman, D. Ogunyemi, *Oligohydramnios, Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care, 2nd Edition.* (2017) 511-515.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44548-1.00120-0>.”den aynen alınmıştır [2].

b. İzole oligohidramniyoz:

Konjenital anomaliler, hipertansiyon, diyabet, erken membran rüptürü ve intrauterin büyüme geriliği (IUGR) gibi tıbbi veya obstetrik bir sorun olmaksızın izole olarak saptanan oligohidramniyoz, Zhang ve ark. tarafından olumsuz gebelik sonuçları geliştirmediğinin bildirilmesi ile “İzole Oligohidramniyoz” (İO) olarak tanımlanmıştır [5] Diğer yandan izole oligohidramniyoz ile artmış fetal distress ve sezeryan doğum riskini ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur [11,12].

c. Sınırdaki oligohidramniyoz:

Üçüncü trimester ortalarında 8 cm'lik olan AFI değerinin Moore [11] diyagramında 5 persentil altında olması sebebiyle 5 ile 8 cm arası AFI değerleri “Sınırdaki (Borderline) Oligohidramniyoz” olarak ifade edilir [2,8,37–39]. Petrozella ve ark. 8 cm üzeri ile 5-8 cm arası AFI değerlerinde maternal hipertansiyon, ölü doğum veya neonatal ölümden fark olmadığını fakat erken doğum oranı ve fetal büyümede kısıtlılığın borderline oligohidramniyozda daha sık olduğunu bildirdiler [5,22,25,28].

d. Polihidramniyoz:

Gebeliklerin %1-2'sinde görülen, anormal amniyotik sıvı hacmi artışı olarak tanımlanır [5,22,24,25]. Semikantitatif yöntemlerle ölçümde SDP >8 cm, AFI >24 cm olması polihidramniyoz olarak ifade edilir. Polihidramniyoz AFI'ye göre hafif (25-29,9 cm), orta (30-34,9 cm) ve ağır (≥ 35 cm) olarak sınıflandırılmıştır. En yaygın nedenleri fetal Konjenital anomali ve maternal diyabettir [10,25,37].

2.2.2. Prevalans ve Epidemiyoloji

Çeşitli çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte oligohidramniyoz gebeliklerin %0,5-8'inde görülmektedir [10]. Oligohidramniyoz için mevcut tanı kriterleri (AFI ≤ 5 cm veya SDP ≤ 2 cm) daha iyi gebelik sonucu oluşturmaksızın tanı sıklığını arttırdığını bildiren çalışmalar vardır [2,4,8,38,39]. Nabhan ve Abdelmoula'nın derlemesinde oligohidramniyoz kriterleri arasında sezaryen doğum oranı, yenidoğan yoğun bakım (YDYB) yatışı, beşinci dakika apgar skorunun <7 ve umbilikal arter pH <7,1 olması açısından fark olmadığını bildirdiler [2].

Tablo 3. Oligohidramniyoz ile ilişkili durumlar

<u>MATERNAL</u> Uteroplasental yetmezlik Hipertansiyon Preeklampsi Diyabet İlaçlar Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç Kokain kötüye kullanımı
<u>FETAL</u> Erken membran rüptürü Fetal büyüme geriliği Postterm gebelik Konjenital anomaliler Fetal renal defektleri Bilateral renal agenezisi İnfanıl polikistik böbrek hastalığı Multikistik displastik böbrek hastalığı Fetal postrenal defektler Posterior üretral valfler Üretral atrezi Üretral stenoz Megasistit mikrokolon sendromu Üreterosel Kromozom anormallikleri Fetal ölüm
<u>PLASENTAL</u> İkiz transfüzyon sendromu Plasental abruption

“Friedman P, Ogunyemi D. Oligohydramnios. *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care*, 2nd Edition. Published online 2017:511-515.e1. Table:120.1”den uyarlanmıştır [37]

2.2.3. Etiyoloji ve Patofizyoloji

Oligohidramniyoz etiyolojileri *Tablo 3*'de gösterildiği gibi maternal, fetal ve plasental kaynaklı olabilmektedir. Ana nedenler erken membran rüptürü, fetal anormallikler (özellikle genitoüriner sistem) ve plasental yetmezliktir [25,30,37].

Oligohidramniyoz etiyolojisinin tedavi ve yaklaşımı da belirlemesi sebebiyle tanının belirlenmesi elzemdir [2,3]. Etiyoloji hakkında ipucu veren etmenlerden biri de oligohidramniyozun tanısının konulduğu gebelik haftası veya trimesterdir. Abortus ile sonuçlanma olasılığının yüksek olması ve amniyon sıvısının ölçülebilir olmasının ilk trimester sonunu bulması sebebiyle ilk trimester oligohidramniyoz tanısı literatürde az yer kaplamaktadır. Bu konudaki yayınlardan olan Bromley ve ark. çalışmasında ilk trimesterde küçük keseye sahip olanların spontan abortusla daha fazla sonuçlandığını bildirdiler (%94'e karşı %4) [40].

Gebelik ortasında (ikinci trimester) oligohidramniyoz saptanması halinde olası etiyolojiyi değerlendirme amaçlı ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Gebelik öncesi ve sırasına ait öyküye fizik muayene eşlik etmeli ve olası etiyolojiye yönelik ayrıntılı ultrasonografi yapılmalıdır [3]. İkinci trimesterde açıklanamayan oligohidramniyozlu hastalarda fetal büyümenin seri olarak değerlendirilmesi, uteroplazental yetmezlik endişesi nedeniyle gereklidir. Sıvı değerlendirmesini içeren antepartum test de oligohidramniyos ile artmış perinatal morbidite ve mortalite arasındaki ilişki nedeniyle endikedir. Test sıklığı klinik senaryoya göre belirlenmelidir [2].

Üçüncü trimester oligohidramniyozu genellikle EMR ve uteroplazental yetmezlik (preeklampsi vs.) nedeniyle gelişmektedir. Diğer nedenler olarak da fetal anomaliler ve ablasyo placentae da sayılabilir [2,3].

Azalan üretim veya genitoüriner obstrüksiyon nedeniyle azalmış fetal idrar atılımı oligohidramniyosa neden olabilir. Bu koşullar prerenal, renal veya postrenal olarak karakterize edilebilir [2].

Prerenal nedenlere bakıldığında fetal büyüme geriliği, ikizden ikize transfüzyon sendromu ve maternal ilaç alımı (tokolitik indometasin ve diğer nonsteroidal antiinflatuvarlar vs.) bulunur. Kısacası, plasental yetmezlik kronik

hipoksemiye ve büyüme kısıtlamasına yol açar ve fetüs kan akışını böbrek gibi periferik organlardan beyin, kalp ve böbrek üstü bezleri gibi hayati organlara yeniden dağıtarak (redistributing) uyum sağlar. Böylelikle azalmış renal perfüzyon, azalmış idrar çıkışına ve oligohidramniyoza yol açar. Fetal böbrek fonksiyonunu etkileyen ilaçların anne tarafından alınması da oligohidramniyoza neden olabilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, ikinci ve üçüncü trimesterde fetal renin anjiyotensini doğrudan etkileyerek böbrek gelişimini ve fonksiyonunu etkileyebilir. Böbrek fonksiyonunu etkileyen diğer ilaçlar arasında nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (özellikle indometasin) bulunur [2].

Oligohidramniosun renal nedenleri arasında renal agenezi, multikistik displastik böbrek ve polikistik böbrek hastalığı yer alır. Bilateral renal agenezi, anhidramnios ve ardından gelişebilen pulmoner hipoplazi nedeniyle mortaldır [1,2,37].



Şekil 6. Obstrüktif üropatiye bağlı gelişen oligohidramniyoz olgusu

* “P. Friedman, D. Ogunyemi, *Oligohydramnios, Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care, 2nd Edition.* (2017) 511-515.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44548-1.00120-0>.”den aynen alınmıştır [2].

Oligohidramniyosun postrenal nedenleri obstrüktif üropatiden kaynaklanır (Şekil 6). On binde 2,2 görülen obstrüktif üropati vakalarının çoğu iyi huyludur. Ancak ikinci trimesterde ortaya çıkan şiddetli oligohidramniyoz (anhidramnios) fetüslerde perinatal mortalite %90'dır [2,9,37]. Posterior üretral valfler, üreteropelvik bileşke darlığı (Şekil 7), üretral atrezi ve üretral darlık obstrüktif üropati nedenlerindendir. Postrenal nedenler erkek fetüslerde daha sık görülmekle birlikte etkilenen kız fetüsler de kloakal anomaliler gibi daha karmaşık patolojilere sahip olabilmektedir. Postrenal nedenli oligohidramniyozda prognoz böbrek fonksiyonuna ve altta yatan etiyolojiye bağlıdır [2,9,37].



Şekil 7. Üreteropelvik bileşke darlığına bağlı gelişen oligohidramniyoz olgusu

* “P. Friedman, D. Ogunyemi, *Oligohydramnios, Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care, 2nd Edition.* (2017) 511-515.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44548-1.00120-0>.”den aynen alınmıştır [2].

Erken membran rüptürü (EMR) oligohidramniyozun ana nedenidir (Şekil 8). Spontan veya iyatrojenik (invaziv fetal tanı veya tedavi prosedürleri kaynaklı) olabilmektedir. Genel olarak, EMR gebeliklerin %3'ünde görülür ve tüm preterm doğumların üçte birini oluşturur [2-4].



Şekil 8. Dikoryonik diamniyotik ikiz gebelikte erken membran rüptürüne bağlı oligohidramniyoz olgusu

* “P. Friedman, D. Ogunyemi, *Oligohydramnios, Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care, 2nd Edition.* (2017) 511-515.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44548-1.00120-0>.”den aynen alınmıştır [2]

Oligohidramniyosa sekonder göbek kordonu basısı perinatal morbidite ve mortaliteyi artırabilir. EMR ve doğum arasındaki süre, oligohidramniyosun şiddeti ile ilişkilidir. Ayrıca, EMR’li hastalarda oligohidramniyos derecesi ile koryoamniyonit ve neonatal sepsis riski arasında ters bir ilişki vardır [3].

2.2.4. Klinik Özellikler

Genellikle bozulmuş plasental fonksiyona bağlı oligohidramniyoz, fetal distres için artmış sezaryen doğum riskinin yanı sıra düşük APGAR skoru, postmatürite, mekonyum aspirasyon sendromu, perinatal mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilmiştir [11].

Casey ve ark. oligohidramniyoz prevalansının %2 olarak saptandığı çalışmada oligohidramniyozda fetal malformasyon, ölü doğum, IUGR ve mekonyum aspirasyon sendromunu daha sık saptadılar [25]. Yine benzer şekilde Petrozella ve ark. 24-34 GH arasında saptanan ≤ 5 cm AFI ile ölü doğum, spontan veya tıbbi açıdan endike erken doğum, kalp hızı anormallikleri ve IUGR riskinde artış olduğunu bildirdiler [9].

Chauhan ve ark.'nın 18 çalışmayı değerlendirdikleri metaanaliz çalışmasında oligohidramniyoz varlığının fetal distress ile sezeryan doğum için iki kat, beşinci dakika APGAR skoru <7 için beş kat risk oluşturduğunu bildirdiler [4].

Pulmoner hipoplazi, ikinci trimester oligohidramniyoz ile komplike olan gebeliklerde ölümün birincil nedenidir [30]. Renal malformasyona bağlı gelişen oligohidramniyoza sekonder pulmoner hipoplazinin prognozu ise en kötüdür [41].

İzole oligohidramniyozun değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Zhang ve ark. izole oligohidramniyozun olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili olmadığını bildirdiler [35,36]. Yedi izole oligohidramniyoz ikinci trimester gebeliğin değerlendirildiği vaka serisinde de izole oligohidramniyoz ile olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili olmadığı bildirildi [25]. Ashwal ve ark. ile Karahanoğlu ve ark. çalışmalarında fetal distress riskinin ve sezaryen doğum oranlarının izole oligohidramniyoz grubunda arttığı saptandı [42]. Ayrıca Chauhan ve ark. metaanaliz çalışmalarında da izole oligohidramniyoz ile artmış fetal distress riski ve sezaryen doğum arasında ilişki bildirdiler [43]. Melamed ve ark. 37. GH'da tanı konulan izole oligohidramniyozda iyatrojenik prematüritenin daha sık olduğunu bildirdiler (%26,9'a karşı %12,3; $p<0,001$) [44].

Hashimoto ve ark. izole düşük-normal AFI (8,0-11,9 cm) değerine sahip erken üçüncü trimester gebeliklerde (28,0-31,9 GH) advers perinatal sonuçları orta-normal AFI (12,0-19,9 cm) ile karşılaştırarak değerlendirdiler. Düşük-normal AFI'ye sahip gebelerin, orta-normal AFI'ye sahip gebelere göre erken ve geç preterm doğum (rölatif risk sırasıyla 4,2 ve 2,4), SGA doğum (rölatif risk 1,8) ve YDYB kabulü (rölatif risk 2,5) riski daha yüksekti. Diğer perinatal olumsuz sonuçlarda fark saptamadılar [35].

Ülkemizden Özgen ve ark. çalışmasında ise 28 0/7 ve 36 6/7 GH'da tanı konulan izole oligohidramniyozun kontrol grubuna göre daha düşük doğum ağırlığı ($2,93\pm0,45$ kg'a karşı $3,32\pm0,42$ kg; $p<0,001$) ile ilişkili olduğunu ve fetal distres gelişme riskinin daha fazla olduğunu (%39,2'a karşı %9,1; $p<0,001$) bildirdiler [45].

Artmış fetal distres ve sezaryen doğum riskine rağmen Ashwal ve ark. term gebeliklerde izole oligohidramniyoz ve kontrol grubunda benzer gebelik sonuçları bildirdiler [46]. Conway ve ark. gebelik yaşı benzer kontrol ve izole oligohidramniyoz grubunda neonatal sonuçlar farklı değildi [47]. Bir diğer çalışmada ise izole oligohidramniyoz grubunda SGA için küçük bir risk artışı dışında, kontrol grubu ile perinatal sonuçlar açısından fark olmadığını bildirdiler [10]. Rossi ve Prefumo metaanaliz çalışmalarında izole oligohidramniyoz grubunda obstetrik girişimlerin daha sık (OR: 2,30; %95 CI: 1,00-5,29) görüldüğünü fakat mekonyum aspirasyon sendromu, APGAR skoru, kord pH, SGA doğum, YDYB kabulü ve perinatal ölüm açısından fark saptamadılar [31].

2.2.5. Görüntüleme

a. Ultrasonografi: Oligohidramniyoz rutin ultrason incelemelerinde rastlantısal olarak saptanır. Fundal yüksekliğin beklenenden az olması veya vajinal sıvı sızıntısı durumunda klinik olarak şüphelenilmelidir.

Hasta sırtüstü yatarken transduser, maternal koronal düzleme dik olarak maternal sagittal düzlemde tutulur. AFI dört kadranda fetal kısımlar ve göbek kordonu hariç en derin dikey sıvı ceplerinin toplamıdır. SDP ise en derin tek sıvı cebinin ölçüsüdür (Bkz. Amniyon Sıvısının Ölçüm Yöntemleri) [3].

Oligohidramniyoz durumunda ultrasonografide dikkatli olunmalıdır. Daha önceki değerlendirmelerde olağan bulgular saptansa bile yeniden değerlendirilmelidir. Yüksek mortalite ve morbiditeye neden olması sebebiyle özellikle renal incelemeye daha ayrıntılı zaman ayrılmalıdır. Yanıltıcı durumlardan biri de bilateral renal agenezisi olup diskoid şekilli adrenallerin böbrekleri taklit ederek lateral ve aşağı yönlü hareket etmesidir. Renal agenezinin ayırt edici bir özelliği mesane olmamasıdır.

Bu gibi durumlarda renkli doppler USG, böbrekleri adrenal bezlerden ayıran renal arterleri tanımlamak için kullanılabilir [3,4].

Ultrasonografide çok sayıda, çeşitli boyutta, nonkominikan kistler görülmesi, multikistik displastik böbrek hastalığı açısından anlamlıdır. Kistler arası renal parankim ve etkilenen böbrekte periferik etkilenim de bir diğer işaretlerdendir. Tek taraflı vakalarda amniyon sıvısı normal olabilir. Otozomal dominant ve otozomal resesif olmak üzere iki form vardır. İkincisi, büyük hiperekojenik böbrekler ve oligohidramnios olarak kendini gösterir ve ölümcül olabilir. Buna karşılık, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar ve kist oluşumu rahimde başlamasına rağmen tipik olarak doğum öncesi USG'de görülmez [3,4].

Oligohidramniyoz obstrüktif üropatiden kaynaklanabilir (Bkz: 2.1.3. Etiyoloji ve Patofizyoloji). USG fetal obstrüktif üropatiyi %95 duyarlılık ve %80 özgüllük ile tespit eder. Obstrüksiyonu düşündüren bulgular, renal pelvis ve kalikslerin genişlemesi, artmış renal ekojenite ve mesane distansiyonudur. Obstrüktif üropatiden şüphelenildiğinde, ayrıntılı değerlendirme dilatasyon (hidronefroz, hidroüreter), renal parankim (ekojenite), böbrek boyutu ve mesane boyutunun değerlendirilmesini içermelidir. Bilateral hidronefroz varlığında küçük veya olmayan bir mesane üreteropelvik darlığı düşündürürken, büyük bir mesane mesane çıkış obstrüksiyonunu düşündürür. “Anahtar deliği (keyhole)” bulgusu varsa (proksimal üretranın dilatasyonu ile genişlemiş mesane) posterior üretral valflerden şüphelenilmelidir [3].

Plasental yetmezlikle ilişkili şüpheli oligohidramniyozu olan fetüste, özellikle büyüme kısıtlılığı da mevcutsa, Doppler değerlendirmesi endikedir [3].

Oligohidramniyozu tanısında AFI'nin aksine SDP ölçümünün kullanılmasının, olumsuz perinatal sonuçlarda artış olmaksızın gereksiz müdahalelerde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [10]. Magann ve ark. çalışmasında AFI veya SDP'nin mutlak sınırları ile gebelik yaşına göre persentil değerlerinin oligohidramniyozu tanımlamada aralarında fark saptamadılar [48]. AFI ile SDP'ye dayalı oligohidramniyozlu gebeliklerin perinatal sonuçlarını karşılaştıran dört randomize klinik çalışmanın meta analizinde birincil sonuçlarda fark bulunamazken AFI

kullanımında fetal distres için daha sık doğum indüksiyonu ve sezaryenle doğum ile sonuçlandığı bildirildi [2,10,31,48,49]. Çok merkezli randomize kontrollü bir çalışma AFI kullanımının oligohidramniyoz tanı oranını ve perinatal sonucu iyileştirmeden doğum indüksiyonunu artırdığını göstermiştir [1,2]. Bu bulgular, özellikle düşük riskli bir popülasyonda SDP'nin tercih edilen yöntem olabileceğini düşündürmektedir [8,50].

b. Manyetik Rezonans: USG ile değerlendirmenin yetersiz olduğu durumlarda kullanılabilir [26].

2.2.6. Yönetim, Tedavi

Oligohidramniyoz için ne zaman müdahale edileceğinin belirlenmesi, fetal iyilik halinin diğer göstergeleri tarafından belirlenen gebelik yaşı, maternal durum ve fetal klinik durum gibi çeşitli faktörlere bağlıdır [50]. İkinci trimesterde açıklanamayan oligohidramniyozlu hastalarda uteroplental yetmezlik gelişebilme nedeniyle fetal büyümenin sık değerlendirilmesi gereklidir. Uteroplental yetmezlikten şüphelenildiğinde Doppler USG değerlendirmesinin eklenmesi olumsuz perinatal sonuçları tespit etme duyarlılığını artırır [50].

Bilateral böbrek agenezisi ve otozomal resesif polikistik böbrek hastalığı gibi erken gebelikte görülebilen bazı ölümcül durumlar söz konusu olduğunda gebeliğin sonlandırılması konusu tartışılmalıdır. Oligohidramniyosun nedeni obstrüktif üropati ise, USG kılavuzluğunda perkütan vezikoamniyotik şant yerleştirilmesi tıkanıklığı kısmen giderebilir, böbrek fonksiyonunu iyileştirebilir, amniyotik sıvı hacmini artırabilir ve pulmoner hipoplazi riskini azaltabilir. Şant yerleştirilmesi genel perinatal sağkalımı iyileştirebilmesine rağmen, hayatta kalanlar arasında uzun süreli renal morbidite meydana gelebilmektedir [2].

Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği [ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists)] izole veya komplike olmamış oligohidramniyoz için geç preterm/ erken term ($36^{0/7}$ - $37^{6/7}$ GH'da) veya daha geç ise tanı aldığında doğumu önermektedir [8,50]. Oligohidramniyozun nedeni EMR ise, gebelik 34 haftayı geçmişse doğum gerçekleştirilmelidir [2,35]. 34 haftadan önce ise fetal akciğer

olgunlaşmasını hızlandırmak için tedavi (steroid, magnezyum vb.) ve yakın izlem ile gebeliğin uzatılmasına yönelik yaklaşım önerilmektedir [51].

Normal AFI'li gebeliğe kıyasla termde izole oligohidramniyozlu gebeliğin karşılaştırıldığı bir çalışmada, artmış doğum indüksiyonları, sezaryen oranları ve YDYB kabul dahil kısa süreli neonatal morbiditelerle anlamlı ilişki ortaya konmuştur [2,4,8,25,37,49]. Bununla birlikte, karıştırıcı değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra, izole oligohidramniyozun, bileşik advers sonuç için artmış risk ile bağımsız olarak ilişkili olmadığı bulunmuştur [4,35,38,39].

Transservikal amniyoinfüzyon, oligohidramniyoz tedavisinde kullanımının çeşitli çalışmalarda sezeryan doğum, erken doğum ve YDYB yatış oranlarını azalttığı gösterilse de bazı çalışmalarda fark olmadığı gösterildiğinden halen tartışmalıdır [16,52–55]. Navikova ve ark.'nın terapötik ve profilaktik amniyoinfüzyon tedavilerini karşılaştıran çalışmaları dahil ettikleri sistematik derlemesinde profilaktik aminoinfüzyonun terapötik aminoinfüzyona göre avantajı olmadığı saptandı [56].

Oligohidramniyoz yönetiminde önemli ve aynı zamanda kolay ve güvenilir tedavi ve koruma yöntemlerinden biri de maternal hidrasyondur. Hoffmeyr ve ark. metaanalizinde maternal hidrasyonun amniyotik sıvı hacmini artırdığı, oligohidramniyosun tedavisinde ve doğum sırasında veya eksternal sefalik versiyondan önce oligohidramniyosun önlenmesinde faydalı olabileceği bildirilmiştir [57].

Doğum sonrası tedavi ise oligohidramniyozun etiyolojisine bağlı olarak yönetilmelidir [20,54,55,58].

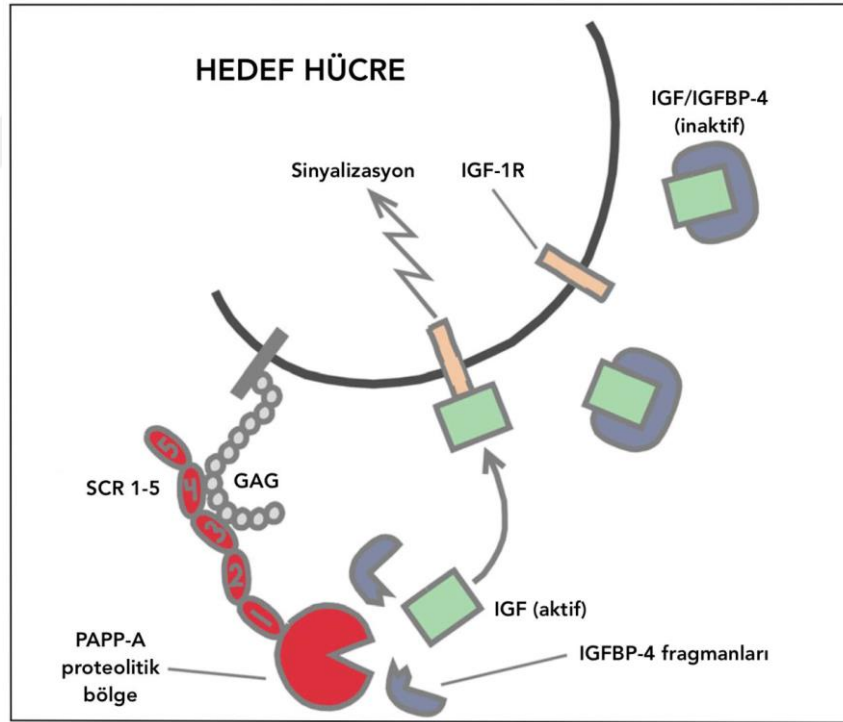
2.3. PAPP-A

İnsanlarda 9q33.1 kromozom bölgesinde lokalize PAPP-A geni tarafından kodlanan PAPP-A (Pregnancy-associated Plasma Protein A) gebelikte plasental trofoblastlar, overyal granülosa hücreleri, tuba uterina, endometrium, myometrium, renal, kemik iliği ve meme gibi çeşitli dokuların hücrelerinden sentezlenebilen bir metalloproteazdır [58]. Pappalysin-1 olarak da adlandırılan PAPP-A, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinleri (IGFBP) yıkarak insülin benzeri büyüme

faktörünü (IGF) serbestleştirir (Şekil 9) [18–20,54,55,58,59]. Fetal büyümede ve hücre çoğalmasında önemli etkileri olan IGF'nin düzenlenmesinde PAPP-A görev almaktadır [16,18,20]. IGF salınımindaki bozulma, düşük plasenta boyutuna ve plasental yetmezlik gelişimine neden olarak olumsuz gebelik sonuçları gelişimini tetikleyebilmektedir [16,60].

PAPP-A'nın çeşitli dokulardan ekspresyonunu öncelikle sağlıklı plasental gelişim olmak üzere yaraların iyileşmesi ve kırık onarımı gibi önemli yapısal etkiler sağlamaktadır [14,61,62].

PAPP-A'nın yapısına bakıldığında PAPP-A geni 1547 aminoasitten oluşan 200 kDa'luk monomer yapıda bir polipeptidi kodlar, eosinofilik major basic protein proformu (pro MBP) ile kovalent olarak bağlanarak 500 kDa ağırlığında heterotetramerik 2:2 PAPP-A/pro-MBP kompleksini oluşturur.



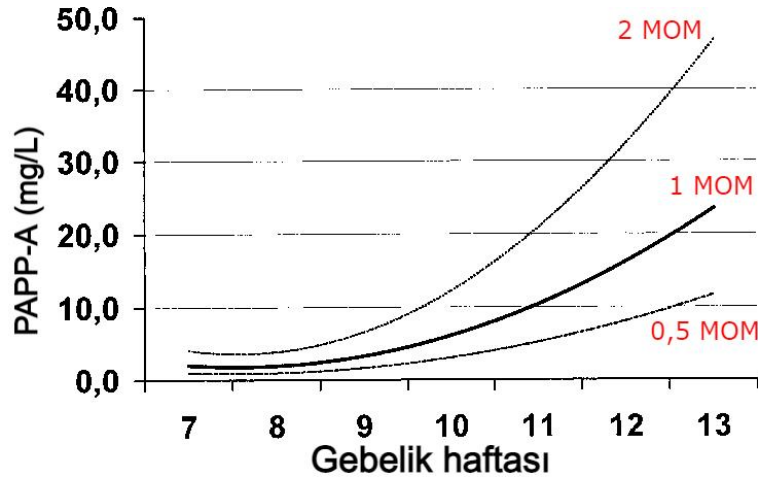
Şekil 9. Gebelikle ilişkili plazma protein-A'nın (PAPP-A) proteolitik aktivitesinin şematik görünümü

* “Oxvig, C. The role of PAPP-A in the IGF system: Location, location, location. *Journal of cell communication and signaling* 2015; 9(2):177-187”den “İ.N. Savaş, Akciğer kanserinin farklı tip ve evrelerinde gebelikle ilişkili plazma protein-a (PAPP-A)'nın potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi, 2019” tez çalışmasında uyarlanmıştır [63].

PAPP-A'nın proteolitik aktivitesinin şematik görünümü *Şekil 9*'da gösterilmiştir. Proteolitik olarak aktif PAPP-A, hücre yüzeyindeki glikozaminglikanlara (GAG) SRC3 ve SRC4 aracılığıyla bağlanır. İnaktif IGF, IGFBP-4 tarafından tutularak taşınır. PAPP-A'nın IGFBP-4'ü parçalaması sonrası inaktif IGF serbest kalarak aktif hâle gelir. Aktifleşen IGF ise hücre yüzeyindeki kendi reseptörlerine bağlanıp hücre içi sinyalizasyonu (sinyal yollarını) başlatır [63].

Gebelikte PAPP-A sağlıklı yetişkin düzeyine göre 150 kat daha fazladır. Gebede ölçülebilir düzeyde PAPP-A implantasyonun 28. gününde elektroimmünoassay yöntemi ile saptanır. Serum PAPP-A'nın gebeliğin ilk aylarındaki ikiye katlanma süresi 3-4 gün iken, terminasyon gerçekleşene kadar bu artış ivmesi azalarak devam eder. Postkonsepsiyonel 36. gestasyonel haftadan sonra ikiye katlanma süresi daha da kısalır. Termde en yüksek seviyeye çıkarak yaklaşık 250 mg olarak saptanır. Gebelik sonlanması durumunda ise maternal kandaki yarılanma ömrü $52,9 \pm 25,8$ saat ile yaklaşık 2-3 gündür [64].

Westergaard ve ark. 414 olgu ile gerçekleştirdikleri çalışmasında PAPP-A düzeyi ile maternal ve plasental ağırlık ile gravida arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir. Bu çalışmada maternal ağırlık ile negatif yönde düşük düzeyde ($r = -0,16$, $p < 0,001$), plasental ağırlık ile pozitif yönde düşük düzeyde ($r = 0,175$, $p < 0,001$), gravida ile negatif yönde düşük düzeyde ($r = -0,11$; $p = 0,02$) anlamlı korelasyon bildirilmiştir [61]. Pedersen ve ark. ise ilk trimesterde değerlendirilen rölatif doğum ağırlığı ile PAPP-A değerleri arasında ve gerçek doğum ağırlığı ile geç gebelikte saptanan maternal serum PAPP-A değerleri pozitif korele olarak bildirilmiştir [65].



Şekil 10. Gebelik haftasına göre PAPP-A düzeyinin değişimi*

PAPP-A: Pregnancy-associated plasma protein A/ Gebelik ilişkili plazma protein-A; MOM: multiple of the median/ medyanın katı.

*L. Fialova, I.M. Malbohan, Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects., Bratislavske Lekarske Listy. 103 (2002) 194–205’den uyarlanmıştır [16–20,59,66]

Gebelikte PAPP-A seyrine bakacak olursak, maternal serumda 4. GH civarında saptanabilir düzeye gelmektedir [60]. İlk trimesterde katlanarak artarak doğuma kadar artış devam eder [13,14,16,19,59]. Gebelik haftası ile maternal serum PAPP-A düzeyi Şekil 10’da gösterilmiştir.

Düşük PAPP-A düzeyi <5 persentil veya <0,49 MoM olarak tanımlanmaktadır [67].

2.3.1. Klinikte PAPP-A

Özellikle 11–13. GH’da 5 persentilden düşük maternal serum PAPP-A düzeyi kromozomal olarak normal fetüslerde spontan abortus, ölü doğum, bebek ölümü, IUGR, preterm doğum ve preeklampsi gibi fetal ve maternal olumsuz durumlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Düşük maternal serum PAPP-A düzeyleri hem trofoblast kütleleri ve fonksiyonunda kayıp ve anormal plasental dolaşım ile açıklanabilir [18–20].

Plasental PAPP-A mRNA ve protein ekspresyonu, normal ve trizomi gebelikler arasında farklı değildir. Bu da trizomik gebeliklerde maternal serum PAPP-

A'daki azalmanın, protein sekresyonunu veya plasenta boyunca taşınmasını etkileyen mekanizmalar gibi translasyon sonrası değişen olaylardan kaynaklandığını düşündürmektedir [68].

Kirkegaard ve ark. düşük PAPP-A düzeylerinin YDYB kabul (odds oranı 1,6; %95 CI 1,2-2,0) ile hipoglisemi, sarılık ve düşük APGAR skorları gibi postnatal hastalıklar ile doğum ağırlığı ve erken doğumdan bağımsız olarak ilişkili olduğunu bildirdiler [18,69].

Literatürde PAPP-A düzeyi ile en çok değerlendirilen anomali down sendromudur. Down sendromunda ilk trimester PAPP-A seviyesindeki ciddi düşüş ilk trimester gebelik taramalarında kullanımı ön plana çıkmıştır [44]. Gebelik haftasının ilerlemesiyle öploid ile anöploid fetüs gebelikleri arasındaki PAPP-A düzeyi farkı azalmasından dolayı ilk trimester PAPP-A değerlendirmesi daha anlamlı olmaktadır [44].

FASTER (birinci ve ikinci trimester risk tahmin çalışması) PAPP-A seviyesi 5. persentilden daha düşük olan hastaların, düzeltilmiş olasılık oranı 2,15 ile 24. gebelik haftasından sonra gebelik kaybı yaşama olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmiştir[70]. Ölü doğumun biyokimyasal prediktörlerinin bir meta-analizi de PAPP-A'yı ölü doğum için umut verici bir belirteç olarak tanımladılar. PAPP-A'nın <0,4 MoM değeri ile normal PAPP-A'ya karşı ölü doğum için ön test olasılığı %1,75'e %0,13 olarak bildirildi. Bu düşük öngörü değeri, ölü doğum riski taşıyan gebeliklerin belirlenmesindeki PAPP-A'nın kullanımını sınırlamaktadır [70,71].

2.3.2. PAPP-A ile Amniyon sıvı dinamiği arasındaki ilişki

Amniyon sıvı hastalıkları (oligo-polihidramniyoz) ile PAPP-A ilişkisi literatürde kısıtlı sayıda çalışmada ele alınmıştır. Oligohidramniyoz ile PAPP-A arasında ilişki çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlarla bildirilmiştir [13,15,44,72]. Bu çalışmalardan yalnızca birisi çalışmamızdaki planladığımız gibi izole oligohidramniyoz ile PAPP-A ilişkisini incelemiştir [44].

Lata ve ark. düşük PAPP-A ile oligohidramniyoz arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı saptamadılar ($p=0,482$) [72]. Yaron ve ark. da düşük PAPP-A düzeyinin olumsuz gebelik sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmasında düşük ve normal PAPP-A düzeyi olan gruplarda oligohidramniyoz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadılar [13]. Ancak Kale ve ark. ise ülkemizde gerçekleştirilen bir çalışmada düşük PAPP-A düzeyinin oligohidramniyoz ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğunu bildirdiler ($p=0,003$) [15].

İzole oligohidramniyoz ile PAPP-A değerinin karşılaştırıldığı Özgen ve ark. çalışmasında preterm izole oligohidramniyozun kontrol grubuna göre daha düşük doğum ağırlığı ($2,93\pm0,45$ kg'a karşı $3,32\pm0,42$ kg; $p<0,001$) ile ilişkili olduğunu ve fetal distres gelişme riskinin daha fazla olduğunu ($\%39,2$ 'a karşı $\%9,1$; $p<0,001$) bildirdiler [44].

Oligohidramniyoz ve PAPP-A ilişkisini değerlendiren bu çalışmalar Tartışma bölümünde *Tablo 10*'da özetlenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Doğum Ünitesi'ne Aralık 2019- Aralık 2020 tarihleri arasında yatış verilip doğum yapmış term gebeler (≥ 37 . gebelik haftası) çalışmaya dahil edildi. Gebelerin spontan uterin kontraksiyonlar nedeniyle başlayan aktif doğum eylemi, postterm gebelik, fetal iyilik halinin güven vermemesi, SGA nedeniyle ya da geçirilmiş sezaryen veya makat geliş nedeniyle elektif C/S için yatırılan term gebelerin tümünde USG ile amnion sıvı endeksleri ölçülmüştür.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- I. Son adet tarihine göre 37-42'nci hafta arası doğum yapmış kadınlar
- II. Tekil gebelikler
- III. Gebeliğin düşük riskli gebelik olması
- IV. Doğum ağırlığı gebelik haftasına göre normal sınırlarda olan gebelikler

3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- I. Herhangi bir kronik sistemik hastalığı olan gebeler
- II. Çoğul gebelikler
- III. Fetal ya da maternal obstetrik komplikasyon gelişmiş olanlar
- IV. SGA veya IUGR fetus saptananlar
- V. Fetal Doppler incelemesinde patoloji saptanmış olan gebelikler

3.1.3. Çalışmadan Çıkarılma Kriterleri

- I. Hasta dosyaları veya hastane elektronik bilgi sistemindeki verileri eksik olanlar

Amniyon membranları açılmış olarak başvuran olgular çalışmaya alınmamıştır. AFI değerlendirilmesinde olgular şekil 2'de gösterildiği gibi supin pozisyonunda iken göbek ve linea nigra kılavuzluğunda uterus 4 kadrana bölünmüş, her bir kadranda en derin dikey cep milimetre cinsinden ölçülerek toplanmıştır.

AFI <50 mm olan olgular oligohidramniyoz olarak kabul edilmiştir. Oligohidramniyoz saptanan tüm olgular oligohidramniyoz etiyolojisi açısından incelenmiştir. İnceleme sırasında annenin vital bulguları ölçülmüş, Doppler inceleme ile uteroplental ve umbilikal arter dirençleri ölçülmüştür. Annede hipertansiyon saptanması, uteroplental ve umbilikal arterlerde direnç yüksek olanlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca antenatal dönemdeki muayenelerinde oligohidramniyoza neden olabilecek fetal yapısal anomali, fetal genetik anomali, fetal enfeksiyon saptanmış olan çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan olguların hiçbirinde maternal sistemik hastalık veya gebelik komplikasyonu yoktu. Kontrol grubuna ise dahil olma kriterlerini karşılayan ve fetal veya maternal patolojisi olmayan sağlıklı gebeler alındı.

Oligohidramniyoz etiyolojisinde herhangi sebep bulunmayan olgular izole oligohidramniyoz olarak kabul edildi.

İzole oligohidramniyoz saptanan olguların hastane bilgi yönetim sistemindeki (HBYS) tıbbi kayıtları incelenerek 1.trimester trizomi tarama sonuçları olan 150 gebe çalışma grubu olarak çalışmaya alındı. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan ve normal amniyon sıvı endeksine sahip olup HBYS tıbbi kayıtlarında 1.trimester trizomi taraması sonucu mevcut olan aynı sayıdaki (n=150) gebe ise kontrol grubu olarak kabul edildi. Çalışma grubu ve kontrol grubu oranları 1:1'dir.

Çalışmaya dahil edilen olguların demografik ve klinik özellikleri, gebelik haftası, son adet tarihi, kronik hastalık varlığı, gebeliğe özgü hastalık varlığı, amniyotik sıvı endeksi (AFI), PAPP-A değerleri, doğum şekli, bebeğin doğum kilosu hasta dosyaları ve hastane elektronik bilgi sistemindeki veriler taranarak önceden hazırlanmış forma kaydedildi.

Çalışmaya alınan toplam 300 olgu PAPP-A değerlerine göre <0,6 MoM, 0,6-2,0 MoM ve >2,0 MoM olarak 3 gruba ayrılmıştır.

Hastanemiz laboratuvarında maternal serum PAPP-A değerleri (mg/L) ölçülmüş, PRISCA 5.0 Prenatal Risk Assessment Software® (Siemens Healthineers, Hamburg) programı kullanılarak düzeltilmiş MoM değerleri hesaplanmıştır.

3.2. ARAŞTIRMANIN ETİK YÖNÜ

Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulu tarafından 30/12/2020 tarihinde (E2-20-96) protokol numaralı kararı ile onay alındı.

3.3. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analizler Windows için SPSS® v22.0 (IBM, Chicago, USA) kullanılarak yapıldı. Verilerin merkezi konumları ortalama ile yayılımları standart sapma (SD) ile ifade edildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak belirlendi. İkili gruplar arasındaki sayısal verilerin kıyaslanmasında normal dağılımlı grup karşılaştırmalarında Student t testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Ki-kare bağımsızlık testi ile karşılaştırıldı. İki değişken arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile değerlendirildi. Tüm analitik istatistiklerde p 0,05'in altındaki değerler anlamlı olarak kabul edildi.

3.4. ÇALIŞMA KILAVUZU VE BENZERLİK ORANI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi tez yazım kılavuzuna uygun olarak çalışmamızın tasarımı *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) kılavuzuna uygun olarak hazırlanmış, Turnitin® LLC (2021) programında herhangi bir filtreleme uygulanmadan değerlendirilen orijinallik raporu benzerlik oranı %7 ile %25'in altında bulunmuştur.

3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Çalışmamızın tarafsızlığı ile ilgili bilinmesi gereken herhangi bir mali katkı veya diğer çıkar çatışma ihtimali (potansiyeli) ve ilişki alanı yoktur.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Doğum Ünitesi'ne Aralık 2019- Aralık 2020 tarihleri arasında yatış verilip doğum yapmış izole oligohidramniyoz tanılı 150 term gebe ile kontrol grubu olarak basit rastgele yöntemle seçilmiş 150 term sağlıklı gebe dahil edildi.

Olgu ve kontrol grubunun demografik, obstetrik ve postnatal özellikleri *Tablo 4*'de özetlenmiştir.

Çalışmadaki gebelerin demografik verileri incelendiğinde izole oligohidramniyoz olgularının ortalama yaşı $27,4 \pm 4,9$ iken kontrol grubunun ortalama yaşı $28,8 \pm 5,3$ 'di. Gruplar anlamlı olarak farklı idi ($p=0,013$). Olguların gravida ve pariteleri sırasıyla izole oligohidramniyoz grubunda ortalama $1,7 \pm 1,0$ ve $0,47 \pm 0,73$ iken kontrol grubunda ortalama $2,2 \pm 1,3$ ve $0,91 \pm 0,95$ 'di. Gruplar hem gravida hem parite açısından anlamlı farklı idi (sırasıyla $p=0,001$ ve $<0,001$). BMI izole oligohidramniyoz grubunda ortalama $26,3 \pm 4,2$ kg/m² iken kontrol grubunda $25,3 \pm 4,1$ kg/m² idi. BMI açısından gruplar anlamlı farklı idi ($p=0,012$). Gebelik haftası izole oligohidramniyoz grubunda ortalama $39,4 \pm 1,3$ GH, kontrol grubunda ise $39,0 \pm 1,2$ GH idi. Gruplar gebelik haftası açısından anlamlı farklı idi ($p=0,004$).

Olguların obstetrik verileri değerlendirildiğinde izole oligohidramniyoz grubunda doğumların %51,3'ü C/S ile %48,7'si NSVY ile gerçekleşirken kontrol grubunda %39,3'ü C/S ile %60,7'si NSVY ile gerçekleşti. Doğum şekli gruplar arasında anlamlı farklı idi ($p=0,037$).

İzole oligohidramniyoz olgularında ölçülen AFI değeri ortalama 29 ± 9 mm iken kontrol grubunda 132 ± 30 mm ile gruplar arasında anlamlı farklı idi ($p<0,001$). PAPP-A değerleri ise izole oligohidramniyoz grubunda ortalama $1,34 \pm 0,82$ MoM iken kontrol grubunda $1,31 \pm 0,83$ MoM olarak saptandı.

Tablo 4. Olguların demografik, obstetrik ve postnatal verilerinin karşılaştırılması

	İzole oligohidramniyoz (n=150)	Kontrol grubu (n=150)	p
Demografik veriler			
Yaş , Ortalama $\pm$ SD	27,4 $\pm$ 4,9	28,8 $\pm$ 5,3	0,013*
Gravida , Ortalama $\pm$ SD	1,7 $\pm$ 1,0	2,2 $\pm$ 1,3	0,001*
Parite , Ortalama $\pm$ SD	0,47 $\pm$ 0,73	0,91 $\pm$ 0,95	<0,001*
BMI , kg/m ² , Ortalama $\pm$ SD	26,3 $\pm$ 4,2	25,3 $\pm$ 4,1	0,012*
GH , hafta, Ortalama $\pm$ SD	39,4 $\pm$ 1,3	39,0 $\pm$ 1,2	0,004*
Obstetrik veriler			
Doğum şekli , n (% ^a)			
C/S	77 (51,3)	59 (39,3)	0,037*
NSVY	73 (48,7)	91 (60,7)	
AFI , mm, Ortalama $\pm$ SD	29 $\pm$ 9	132 $\pm$ 30	<0,001*
PAPP-A , MoM, Ortalama $\pm$ SD	1,34 $\pm$ 0,82	1,31 $\pm$ 0,83	0,613
Postnatal veriler			
DA , gr, Ortalama $\pm$ SD	3221 $\pm$ 454	3264 $\pm$ 399	0,429

* $p < 0,05$; ^a sütun yüzdesini ifade eder.

SD: Standart Sapma; **BMI:** 'Body mass index' / Beden kütle endeksi, vücut ağırlığı(kg)/boy(m)²; **GH:** Son adet tarihine göre hesaplanmış gestasyonel hafta; **C/S:** 'Caesarean section' / Sezaryen; **NSVY:** Normal spontan vajinal yol; **AFI:** Amniyotik sıvı indeksi; **PAPP-A:** 'Pregnancy-associated Plasma Protein-A' / Gebelik ile ilişkili plazma protein-A; **MoM:** 'Multiple of the median' / Medyanın katı; **DA:** Doğum ağırlığı;

Postnatal veriler değerlendirildiğinde ortalama doğum ağırlığı izole oligohidramniyoz grubunda 3221 $\pm$ 454 gr, kontrol grubunda 3264 $\pm$ 399 gr'dı. Olguların doğum ağırlığı gruplar arasında anlamlı farklı değildi ($p=0,429$).

Kontrol ve izole oligohidramniyoz olgularının gestasyonel doğum haftalarına göre gruplandırılarak PAPP-A değerlerinin karşılaştırılması Tablo 5'te sunulmuştur. Kontrol grubu değerlendirildiğinde olguların %39,7 (n=56)'sı erken term, %55,3 (n=78)'ü term ve %5 (n=7)'i geç term doğum gerçekleştirdi. İzole oligohidramniyoz

olguları değerlendirildiğinde ise olguların %30,8 (n=44)'sı erken term, %59,4 (n=85)'ü term ve %9,8 (n=14)'i geç term doğum gerçekleştirdi. Grupların PAPP-A değerlerinde doğum zamanı gruplaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,131$).

Tablo 5. Doğum haftasına göre olguların PAPP-A değerlerinin karşılaştırılması

	İzole Oligohidramniyoz		Kontrol grubu		<i>p</i>
	PAPP-A, MoM Ortalama $\pm$ SD	% (n)	PAPP-A, MoM Ortalama $\pm$ SD	% (n)	
Erken term (37 ^{0/7} -38 ^{6/7})	1,34 $\pm$ 0,97	30,8 (44)	1,31 $\pm$ 0,65	39,7 (56)	0,131
Term (39 ^{0/7} -40 ^{6/7})	1,37 $\pm$ 0,71	59,4 (85)	1,34 $\pm$ 0,96	55,3 (78)	
Geç term (41 ^{0/7} -41 ^{6/7})	1,24 $\pm$ 1,01	9,8 (14)	1,27 $\pm$ 0,88	5,0 (7)	

SD: Standart Sapma; **PAPP-A:** ‘Pregnancy-associated Plasma Protein-A’ / Gebelik ile ilişkili plazma protein-A; **MoM:** ‘Multiple of the median’ / Medyanın katı

İzole oligohidramniyoz ve normal sınırlarda AFI sahip gebelerde 1. trimester PAPP-A değerlerinin gruplandırılması Tablo 6 ve Şekil 11’de verilmiştir.

Tablo 6. Birinci trimester PAPP-A değerlerine göre term gebelikte izole oligohidramniyoz ve normal sınırlarda Amniyon Sıvı İndeksi olan gebe oranı (n; %)

PAPP-A	İzole Oligohidramniyoz (n= 150)	Kontrol grubu (n= 150)	<i>p</i>
<0.6 MoM (n= 36)	20 (%55,6 ^a)	16 (%44,4 ^a)	0,787
0.6–2.0 MoM (n= 211)	104 (%49,3 ^a)	107 (%50,7 ^a)	
$\geq$2.0 MoM (n= 53)	26 (%49,1 ^a)	27 (%50,9 ^a)	

^a satır yüzdesini ifade eder.

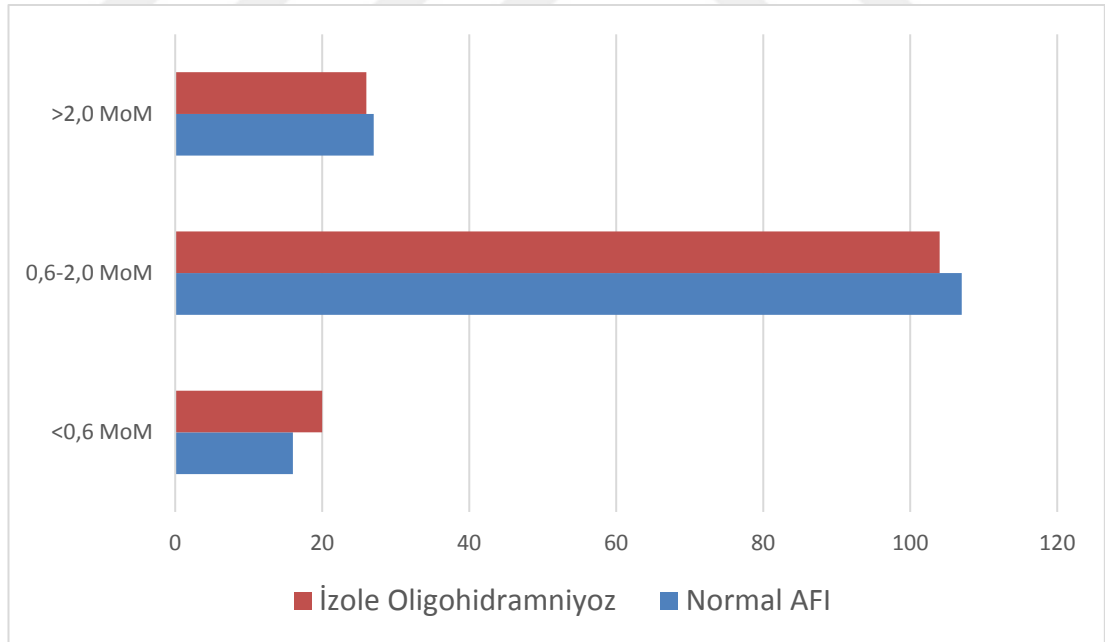
PAPP-A: ‘Pregnancy-associated Plasma Protein-A’ / Gebelik ile ilişkili plazma protein-A; **MoM:** ‘Multiple of the median’ / Medyanın katı.

Termde izole oligohidramniyoz olan gebelerin %13,3'ünde (n=20) 1. trimester PAPP-A değerinin 0.6 MoM'un altında olduğu görüldü. Bu oran normal ASI değerine sahip olgularda %10,7 (n=16) idi. İzole oligohidramniyoz olan olguların %17,3'ünde (n=26) PAPP-A 2,0'dan büyük iken, normal ASI olan grupta bu oranın %18,1 (n=27) olduğu görülmüştür.

Birinci trimester PAPP-A değeri 0.6 MoM altında olan 36 olgudan 20'sinde (%55,6) termde izole oligohidramniyoz gelişmiş iken, %44,4'ünde (n= 16) termde ASI normal sınırlardadır.

PAPP-A değeri 0,6–2,0 MoM arasında olan olguların (n=211) 104'ünde (%49,5) izole oligohidramniyoz saptanmış iken, 107'sinde (%50,5) ise ASI değeri normal sınırlarda saptanmıştır.

Birinci trimester PAPP-A değeri 2,0 MoM değerinin üstünde olan 53 olgudan ise 26'sında (%49,1) termde izole oligohidramniyoz saptanırken 27'sinde (%50,9) amniyon sıvı indeksinin normal olduğu görülmüştür.



Şekil 11. Birinci trimester PAPP-A değerlerine göre gruplandırmada izole oligohidramniyoz ve normal sınırlarda Amniyon Sıvı İndeksi olan gebe sayısı (n)

PAPP-A: 'Pregnancy-associated Plasma Protein-A' / Gebelik ile ilişkili plazma protein-A; **MoM:** 'Multiple of the median' / Medyanın katı.

Çalışmamızda kontrol ve izole oligohidramniyoz grubu olgularının PAPP-A değerleri (MoM) ile korelasyon analizleri tablo 6’da sunulmuştur.

Kontrol grubunda BMI ile PAPP-A MoM arasında negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon mevcuttu ($r=-0,171$ $p=0,037$). Gravida ve parite ile PAPP-A MoM arasında negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon mevcuttu (sırasıyla $r -0,213$ ve $-0,181$; $p 0,009$ ve $0,027$). Diğer değişkenlerde anlamlı korelasyon saptanmadı (tümü $p>0,05$).

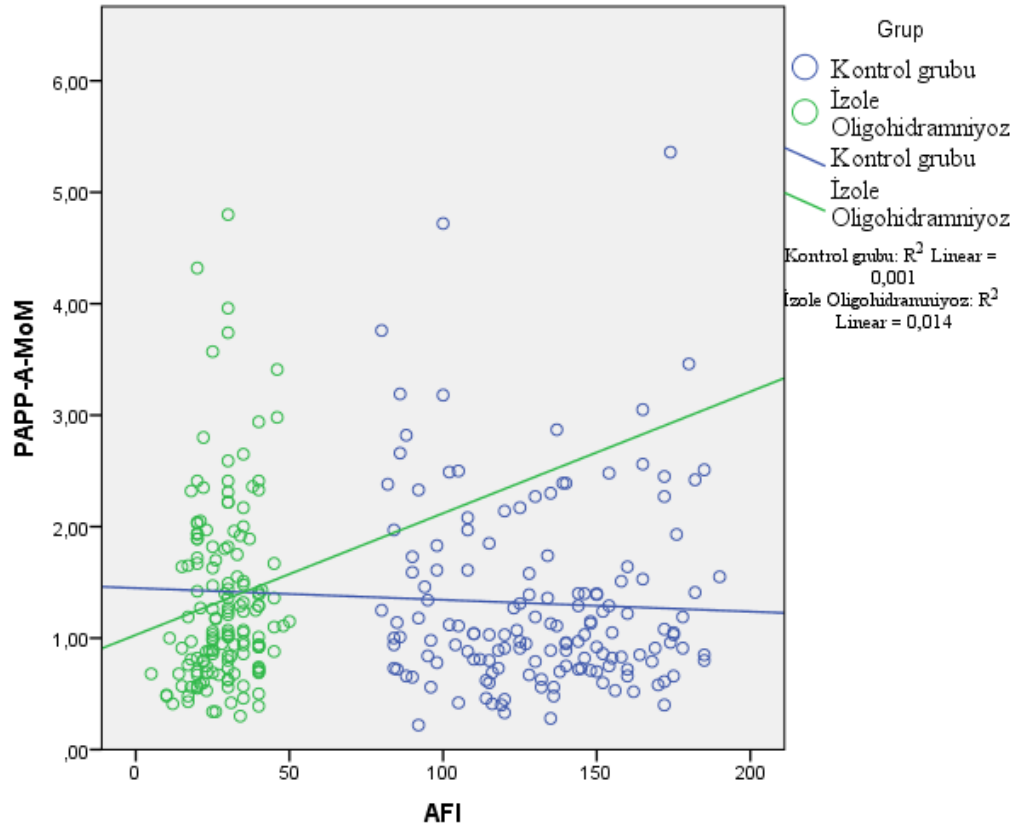
Tablo 7. İzole oligohidramniyoz ve Kontrol grubu PAPP-A değerlerinin korelasyon analizi

	İzole oligohidramniyoz		Kontrol grubu	
	PAPP-A, MoM		PAPP-A, MoM	
	r	p	r	p
AFI	0,119	0,147	-0,036	0,665
BMI	-0,062	0,451	-0,171	0,037
Yaş	-0,055	0,508	0,006	0,940
Gravida	-0,012	0,887	-0,213	0,009
Parite	-0,135	0,100	-0,181	0,027
GH	-0,016	0,847	-0,047	0,572
DA	0,123	0,134	0,013	0,879

* $p<0,05$ kalın punto ile sunulmuştur.

BMI: ‘Body mass index’ / Beden kütle endeksi, $\text{vücut ağırlığı(kg)/boy(m)}^2$; **GH:** Son adet tarihine göre hesaplanmış gestasyonel hafta; **AFI:** Amniyotik sıvı indeksi; **PAPP-A:** ‘Pregnancy-associated Plasma Protein-A’ / Gebelik ile ilişkili plazma protein-A; **MoM:** ‘Multiple of the median’ / Medyanın katı; **DA:** Doğum ağırlığı; r: Pearson korelasyon katsayısı

İzole oligohidramniyoz olgularımız ve kontrol grubunun AFI değerleri ile PAPP-A değerlerinin ilişkisi *Şekil 12’de* gösterilmiştir. *Şekil 12’de* PAPP-A MoM değerleri kullanıldı. Şekilde yeşil renkli olarak gösterilen izole oligohidramniyoz olgularının MoM değerlerinde AFI arttıkça artış göstermekteydi. Bu artış mavi renkli olarak gösterilen kontrol gruplarında görülmemektedir.



Şekil 12. Olguların PAPP-A MoM değerlerinin AFI ile ilişkisi

AFI: Amniyotik sıvı indeksi; **PAPP-A:** 'Pregnancy-associated Plasma Protein-A' / Gebelik ile ilişkili plazma protein-A; **MoM:** 'Multiple of the median' / Medyanın katı;

5. TARTIŞMA

Retrospektif olgu-kontrol çalışmamızda term doğum gerçekleştirmiş izole oligohidramniyoz olgularının birinci trimester PAPP-A düzeyleri ile ilişkisini 150 izole oligohidramniyoz ve 150 sağlıklı kontrol (1:1 eşleşme) gebe ile gerçekleştirdik. Çalışmamızın birincil sonuçları olarak term izole oligohidramniyoz olgularımızın sağlıklı kontrol grubu ile PAPP-A değerleri, doğum ağırlığı ve doğum haftasına göre gruplandırmada istatistiksel olarak anlamlı farklı olmadığını bulduk. Yalnızca izole oligohidramniyoz grubunda C/S ile doğum oranını kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha sık saptadık (%51,3'e %39,3 $p=0,037$).

Oligohidramniyoz ile PAPP-A arasında ilişki *Tablo 8*'de listelenen çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlarla bildirilmiştir [13,15,44,72]. Çalışmamız metodolojisi ile benzer dahil edilme kriterlerine sahip izole oligohidramniyoz ile PAPP-A ilişkisini karşılaştıran bildiğimiz kadarıyla tek çalışma vardır [44]. Çalışmalar dahil edilme/hariç tutulma kriterleri açısından metodolojik olarak farklılık sergilemekte olup çalışmamız ile benzer niteliklerini karşılaştırdık.

Tablo 8. Oligohidramniyoz ve PAPP-A ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar

Çalışma [Kaynak no] Metodoloji	Hasta grubu	Ana sonuç
Lata ve ark. [72] Retrospektif Olgu kontrol	Kontrol grubu olarak PAPP-A MoM değeri $\geq 0,5$ olan 126 gebe ve çalışma grubu olarak PAPP-A MoM değeri $< 0,5$ olan 15 gebe	Düşük PAPP-A düzeyi ile oligohidramniyoz arasında anlamlı farklı
Yaron ve ark. [13] Gözlemsel Kohort	10-13. GH'da kombine birinci trimester tarama testi yapılan 1622 tekil gebe	PAPP-A düzeyine göre gruplandırmada oligohidramniyoz açısından anlamlı fark yok

Kale ve ark. [15] Retrospektif Olgu kontrol	Kontrol grubu olarak PAPP-A MoM değeri $\geq 0,5$ olan 2046 gebe ve çalışma grubu olarak PAPP-A MoM değeri $< 0,5$ olan 2170 gebe	İzole oligohidramniyoz gelişen olgu sayısı çalışma grubu içinde 158 ve kontrol grubu içinde 104. Kontrol grubuna göre çalışma grubunda oligohidramniyozun ortaya çıkma riski artmış (OR: 1,466, %95 GA: 1,136-1,893, $p=0,003$)
Özgen ve ark. [44] Retrospektif Olgu kontrol	Preterm doğum yapan 51 izole oligohidramniyoz grubu ile gebelik yaşı ile uyumlu 110 kontrol grubu	Preterm izole oligohidramniyozun kontrol grubuna göre daha düşük doğum ağırlığı ($2,93 \pm 0,45$ kg'a karşı $3,32 \pm 0,42$ kg; $p < 0,001$) ile ilişkili, fetal distres gelişme riskinin daha fazla (%39,2'a karşı %9,1; $p < 0,001$)

Özgen ve ark. 37. GH öncesi tanı alan 51 izole oligohidramniyoz tanılı gebe ile 110 sağlıklı kontrol gebenin dahil edildiği ülkemizde gerçekleştirilen tek merkezli retrospektif olgu kontrol çalışmasında PAPP-A düzeyi ile perinatal olumsuz sonuçları değerlendirdiler. Çalışmada preterm izole oligohidramniyozun kontrol grubuna göre daha düşük doğum ağırlığı ($2,93 \pm 0,45$ kg'a karşı $3,32 \pm 0,42$ kg; $p < 0,001$) ile ilişkili olduğunu ve fetal distres gelişme riskinin daha fazla olduğunu (%39,2'a karşı %9,1; $p < 0,001$) bildirdiler [44]. Çalışmamızda ise doğum ağırlığı açısından izole

oligohidramniyoz ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ($p=0,429$). İzole oligohidramniyoz ile kontrol grubu arasında anne yaşı, doğum şekli, APGAR skorları, YDYB'a kabul ve PAPP-A düzeyleri açısından anlamlı fark saptamadılar [44]. Yine aynı çalışmada izole oligohidramniyoz ile komplike olan hastalarda doğum şekline (sezaryen veya vajinal doğum), fetal distres varlığına, APGAR skorlarına (birinci ve beşinci dakika) ve YDYB kabulüne göre PAPP-A düzeylerinde farklılık saptamadılar (her biri $p>0,05$). Çalışmalarında PAPP-A düzeylerinin sezaryen ve izole oligohidramniyoz grubunda fetal distres gelişen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmadan daha düşük olarak bildirdiler [73].

PAPP-A düzeylerine göre intrapartum fetal distres gelişme riskini değerlendiren Avşar ve ark.'nın çalışmasında PAPP-A düzeylerinin düşük olmasının intrapartum fetal distres gelişme riskini arttırdığını, böylelikle de doğumun C/S ile gerçekleşme olasılığını arttığını bildirdiler [74]. Yine benzer şekilde Uccella ve ark. da düşük PAPP-A grubunda acil C/S oranını anlamlı yüksek buldular [51]. Shrem ve ark. yirmi çalışmadan 36 bin gebeyi kapsayan metaanalizlerinde izole oligohidramniyoza sahip gebelerin istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek doğum indüksiyon oranlarına (OR 7,56, %95 CI 4,58-12,48) ve C/S doğumlara (OR 2,07, CI 1,77-2,41) sahip olduğunu bildirdiler [51]. Ashwal ve ark. normal AFI değerine karşı izole oligohidramniyoz olgularında doğum indüksiyonunu istatistiksel olarak anlamlı daha fazla saptadılar (%27,7'ye karşı %3,7 $p<0,001$) [35].

Her ne kadar bu dört çalışma ile bizim çalışmamızın metodolojileri farklı olsa da çalışmamızda izole oligohidramniyoz olgularında C/S oranını istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk (%51,3'e %39,3 $p=0,037$).

Lata ve ark. retrospektif olgu kontrol çalışmasında 15 düşük PAPP-A düzeyine sahip gebe ile 126 normal PAPP-A düzeyine sahip toplam 141 gebenin gebelik sonuçları ve komplikasyonlarını değerlendirdiler. Kontrol grubuna göre olgu grubunda intrahepatik kolestaz (%46,6'ya %14,3, $p=0,002$), IUGR (%26,6'ya %8,7, $p=0,034$), erken doğum (%46,67'ye %19,84, $p=0,017$), intrauterin ölüm (%13,3'ye %0,79, $p=0,001$) ve fetal distress (%13,3'e %1,58, $p=0,009$) istatistiksel olarak anlamlı daha fazla saptadılar. Oligohidramniyoz ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ($p=0,482$) [72]. Yaron ve ark. da düşük PAPP-A düzeyinin olumsuz

gebelik sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmasında düşük ve normal PAPP-A düzeyi olan gruplarda oligohidramniyoz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadılar [13] Ancak Kale ve ark. ise ülkemizde gerçekleştirilen bir çalışmada düşük PAPP-A düzeyinin oligohidramniyoz ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğunu bildirdiler ($p=0,003$) [15].

Shrem ve ark. yirmi çalışmadan 36 bin gebeyi kapsayan metaanalizlerinde izole oligohidramniyoza sahip gebelerin 1 ve 5. dakikadaki APGAR skorunu istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek oranda 7'nin altında saptadılar (sırasıyla OR 1,53; CI 1,03–2,26 ve OR 2,01; CI 1,3–3,09) [51].

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz korelasyon analizlerinde zayıf güçte anlamlı korelasyonlar elde ettik. İzole oligohidramniyoz olgularımızın AFI değeri ile PAPP-A arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon mevcuttu ($r=0,195$ $p=0,017$). Vücut kitle indeksi ile PAPP-A arasında hem izole oligohidramniyoz hem de kontrol grubunda negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon mevcuttu (sırasıyla $r -0,291$ ve $-0,171$; $p <0,001$ ve $0,037$).

Çalışmamız olgu ve kontrol grubunun istatistiksel olarak anlamlı farklı olması itibarıyla sınırlıydı. Sınırlı olgu ve kontrol olgu sayısı sebebiyle demografik verileri benzer eşleşme yapamadık. Ayrıca tek merkezde gerçekleştirilmiş olması ve retrosepektif olarak verilerin taranması sebebiyle olası bias, karıştırıcı bir etken potansiyeli taşımaktadır.

Literatürde izole oligohidramniyoz ve PAPP-A ile ilgili çok sayıda çalışma olmakla birlikte bildiğimiz kadarıyla izole oligohidramniyoz ve PAPP-A ilişkisini değerlendiren az sayıda çalışmadan [44,72] biri iken, term gebelikte izole oligohidramniyoz ve PAPP-A ilişkisini değerlendiren ise ilk çalışmadır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Doğum Ünitesi'ne Aralık 2019- Aralık 2020 tarihleri arasında yatış verilip doğum yapmış izole oligohidramniyoz tanılı 150 term gebe ile kontrol grubu olarak basit rastgele yöntemle seçilmiş 150 term sağlıklı gebe dahil edilerek analiz gerçekleştirildi.

1. İzole oligohidramniyoz olgularının ortalama yaşı $27,4 \pm 4,9$ iken kontrol grubunun ortalama yaşı $28,8 \pm 5,3$ 'di. Gruplar anlamlı olarak farklı idi ($p=0,013$). Olguların gravida ve pariteleri sırasıyla izole oligohidramniyoz grubunda ortalama $1,7 \pm 1,0$ ve $0,47 \pm 0,73$ iken kontrol grubunda ortalama $2,2 \pm 1,3$ ve $0,91 \pm 0,95$ 'idi. Gruplar hem gravida hem parite açısından anlamlı farklı idi (sırasıyla $p=0,001$ ve $<0,001$). BMI izole oligohidramniyoz grubunda ortalama $26,3 \pm 4,2$ kg/m² iken kontrol grubunda $25,3 \pm 4,1$ kg/m² idi. BMI açısından gruplar anlamlı farklı idi ($p=0,012$). Gebelik haftası izole oligohidramniyoz grubunda ortalama $39,4 \pm 1,3$ GH, kontrol grubunda ise $39,0 \pm 1,2$ GH idi. Gruplar gebelik haftası açısından anlamlı farklı idi ($p=0,004$).
2. İzole oligohidramniyoz grubunda doğumların %51,3'ü C/S ile %48,7'si NSVY ile gerçekleşirken kontrol grubunda %39,3'ü C/S ile %60,7'si NSVY ile gerçekleşti. Doğum şekli gruplar arasında anlamlı farklı idi ($p=0,037$).
3. İzole oligohidramniyoz olgularında ölçülen AFI değeri ortalama 29 ± 9 mm iken kontrol grubunda 132 ± 30 mm ile gruplar arasında anlamlı farklı idi ($p<0,001$). PAPP-A değerleri ise izole oligohidramniyoz grubunda ortalama $1,34 \pm 0,82$ MoM iken kontrol grubunda $1,31 \pm 0,83$ MoM olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($0,613$).
4. Ortalama doğum ağırlığı izole oligohidramniyoz grubunda 3221 ± 454 gr, kontrol grubunda 3264 ± 399 gr'dı. Olguların doğum ağırlığı gruplar arasında anlamlı farklı değildi ($p=0,429$).
5. Kontrol grubu olgularının %39,7 (n=56)'sı erken term, %55,3 (n=78)'ü term ve %5 (n=7)'i geç term doğum gerçekleştirdi. İzole oligohidramniyoz olgularının %30,8 (n=44)'sı erken term, %59,4 (n=85)'ü term ve %9,8 (n=14)'i geç term doğum gerçekleştirdi. Grupların PAPP-A değerlerinde doğum zamanı

gruplaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,131$). Termde izole oligohidramniyoz olan gebelerin %13,3'ünde ($n=20$) 1. trimester PAPP-A değerinin 0.6 MoM'un altında olduğu görüldü. Bu oran normal ASI değerine sahip olgularda %10,7 ($n=16$) idi. İzole oligohidramniyoz olan olguların %17,3'ünde ($n=26$) PAPP-A 2,0'dan büyük iken, normal ASI olan grupta bu oranın %18,1 ($n=27$) olduğu görülmüştür. Birinci trimester PAPP-A değeri 0.6 MoM altında olan 36 olgudan 20'sinde (%55,6) termde izole oligohidramniyoz gelişmiş iken, %44,4'ünde ($n= 16$) termde ASI normal sınırlardadır. PAPP-A değeri 0,6–2,0 MoM arasında olan olguların ($n=211$) 104'ünde (%49,5) izole oligohidramniyoz saptanmış iken, 107'sinde (%50,5) ise ASI değeri normal sınırlarda saptanmıştır. Birinci trimester PAPP-A değeri 2,0 MoM değerinin üstünde olan 53 olgudan ise 26'sında (%49,1) termde izole oligohidramniyoz saptanırken 27'sinde (%50,9) amniyon sıvı indeksinin normal olduğu görülmüştür

6. Kontrol grubunda BMI ile PAPP-A MoM arasında negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon mevcuttu ($r=-0,171$ $p=0,037$). Gravida ve parite ile PAPP-A MoM arasında negatif yönde zayıf düzeyde korelasyon mevcuttu (sırasıyla $r -0,213$ ve $-0,181$; $p 0,009$ ve $0,027$). Diğer değişkenlerde anlamlı korelasyon saptanmadı (tümü $p>0,05$).

7. KAYNAKLAR

- [1] D.M. Sherer, A review of amniotic fluid dynamics and the enigma of isolated oligohydramnios, *American Journal of Perinatology*. 19 (2002) 253–266. <https://doi.org/10.1055/s-2002-33084>.
- [2] P. Friedman, D. Ogunyemi, Oligohydramnios, *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care*, 2nd Edition. (2017) 511-515.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44548-1.00120-0>.
- [3] W.M. Gilbert, Amniotic Fluid Disorders, in: S. Gabbe, J. Niebyl, J. Simpson, M. Landon, H. Galan, E. Jauniaux, D. Driscoll, V. Berghella, W. Grobman (Eds.), *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 7th Edition, Elsevier, 2016: pp. 834–845.
- [4] F.G. Cunningham, K. Leveno, S.L. Bloom, C.Y. Spong, J.S. Dashe, B.L. Hoffman, B.M. Casey, J.S. Sheffield, eds., Amnionic Fluid, in: *Williams Obstetrics*, 24th ed., McGraw-Hill Education, 2014: pp. 231–239.
- [5] T.R. Moore, J.E. Cayle, The amniotic fluid index in normal human pregnancy, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 162 (1990) 1168–1173. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(90\)90009-V](https://doi.org/10.1016/0002-9378(90)90009-V).
- [6] E.F. Magann, S.P. Chauhan, D.A. Doherty, M.I. Magann, J.C. Morrison, The evidence for abandoning the amniotic fluid index in favor of the single deepest pocket, *American Journal of Perinatology*. 24 (2007) 549–555. <https://doi.org/10.1055/s-2007-986689>.
- [7] E.F. Magann, M. Sanderson, J.N. Martin, S. Chauhan, The amniotic fluid index, single deepest pocket, and two-diameter pocket in normal human pregnancy, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 182 (2000) 1581–1588. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.107325>.
- [8] American, C. of O. and Gynecologists, Antepartum fetal surveillance. Practice Bulletin No. 145., *Obstetrics & Gynecology*. 124 (2014) 1118–1132.
- [9] T.D. Shipp, Outcome of singleton pregnancies with severe oligohydramnios in the second and third trimesters, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 7 (1996) 108–113. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1996.07020108.x>.

- [10] A.F. Nabhan, Y.A. Abdelmoula, Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008 (2008). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006593.pub2>.
- [11] L.N. Petrozella, J.S. Dashe, D.D. McIntire, K.J. Leveno, Clinical significance of borderline amniotic fluid index and oligohydramnios in preterm pregnancy, *Obstetrics and Gynecology*. 117 (2011) 338–342. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182056766>.
- [12] E.F. Magann, S.P. Chauhan, W.C. Hitt, E.A. Dubil, J.C. Morrison, Borderline or marginal amniotic fluid index and peripartum outcomes: A review of the literature, *Journal of Ultrasound in Medicine*. 30 (2011) 523–528. <https://doi.org/10.7863/jum.2011.30.4.523>.
- [13] Y. Yaron, S. Heifetz, Y. Ochshorn, O. Lehavi, A. Orr-Urtreger, Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome, *Prenatal Diagnosis*. 22 (2002) 778–782. <https://doi.org/10.1002/pd.407>.
- [14] Z. Saruhan, M. Ozekinci, M. Simsek, I. Mendilcioglu, Association of first trimester low PAPP-A levels with adverse pregnancy outcomes, *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology*. 39 (2012) 225–228.
- [15] I. Kale, H.C. Gülerman, Ö. Moraloğlu, B. Gürlek, O. Yenicesu, E. Sarikaya, S. Ergöçen, Association between low levels of maternal serum PAPP-A in the first-trimester and complications of pregnancy | İlk trimester düşük PAPP-A düzeyleri ile gebelik komplikasyonlari arasindaki ilişki, *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik*. 22 (2012) 25–35.
- [16] M. Patil, T.M. Panchanadikar, G. Wagh, Variation of Papp-A level in the first trimester of pregnancy and its clinical outcome, *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 64 (2014) 116–119. <https://doi.org/10.1007/s13224-013-0481-4>.
- [17] K. Spencer, N.J. Cowans, K.H. Nicolaides, Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia, *Prenatal Diagnosis*. 28 (2008) 7–10. <https://doi.org/10.1002/pd.1890>.
- [18] L. Dugoff, J.C. Hobbins, F.D. Malone, T.F. Porter, D. Luthy, C.H. Comstock, G. Hankins, R.L. Berkowitz, I. Merkatz, S.D. Craigo, I.E. Timor-Tritsch, S.R.

- Carr, H.M. Wolfe, J. Vidaver, M.E. D'Alton, 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), in: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Am J Obstet Gynecol, 2004: pp. 1446–1451. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.06.052>.
- [19] R.W.F.A. A Gagnon, Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum marker analytes, *J Obstet Gynaecol Can.* 30 (2008) 918–949.
- [20] K.H. Shah, A. Anjum, P. Nair, P. Bhat, R.G. Bhat, S. Bhat, Pregnancy associated plasma protein a: An indicator of adverse obstetric outcomes in a south India population, *Turk Jinekoloji ve Obstetrik Dernegi Dergisi.* 17 (2020) 40–45. <https://doi.org/10.4274/tjod.galenos.2020.05695>.
- [21] R.A. Brace, Physiology of amniotic fluid volume regulation, *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 40 (1997) 280–289. <https://doi.org/10.1097/00003081-199706000-00005>.
- [22] R.A. Brace, E.J. Wolf, Normal amniotic fluid volume changes throughout pregnancy, *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 161 (1989) 382–388. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(89\)90527-9](https://doi.org/10.1016/0002-9378(89)90527-9).
- [23] S. Kumar, Fetal and placental physiology, Fourth Edi, Elsevier Ltd, 2010. <https://doi.org/10.1016/b978-0-443-10281-3.00008-7>.
- [24] J. CAMPBELL, N. WATHEN, M. MACINTOSH, P. CASS, T. CHARD, R. MAINWARING- BURTON, Biochemical composition of amniotic fluid and extraembryonic coelomic fluid in the first trimester of pregnancy, *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 99 (1992) 563–565. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1992.tb13821.x>.
- [25] S.P. Chauhan, M. Sanderson, N.W. Hendrix, E.F. Magann, L.D. Devoe, Perinatal outcome and amniotic fluid index in the antepartum and intrapartum periods: A meta-analysis, *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 181 (1999) 1473–1478. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(99\)70393-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(99)70393-5).
- [26] M. Bardakci, O. Balci, A. Acar, M.C. Colakoglu, Comparison of Modified Biophysical Profile and Doppler Ultrasound in Predicting the Perinatal

- Outcome at or over 36 Weeks of Gestation, *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 69 (2010) 245–250. <https://doi.org/10.1159/000274488>.
- [27] E.F. Magann, K.G. Perry, S.P. Chauhan, P.J. Anfanger, N.S. Whitworth, J.C. Morrison, The accuracy of ultrasound evaluation of amniotic fluid volume in singleton pregnancies: The effect of operator experience and ultrasound interpretative technique, *Journal of Clinical Ultrasound*. 25 (1997) 249–253. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0096\(199706\)25:5<249::aid-jcu5>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0096(199706)25:5<249::aid-jcu5>3.0.co;2-d).
- [28] P.F. Chamberlain, F.A. Manning, I. Morrison, C.R. Harman, I.R. Lange, Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume: I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 150 (1984) 245–249. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(84\)90359-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(84)90359-4).
- [29] S.Q. Rashid, Amniotic Fluid Volume Assessment Using the Single Deepest Pocket Technique in Bangladesh, *Journal of Medical Ultrasound*. 21 (2013) 202–206. <https://doi.org/10.1016/j.jmu.2013.10.011>.
- [30] J. Zhang, J. Troendle, S. Meikle, M.A. Klebanoff, W.F. Rayburn, Isolated oligohydramnios is not associated with adverse perinatal outcomes, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 111 (2004) 220–225. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00060.x>.
- [31] E.F. Magann, D.A. Doherty, S.P. Chauhan, F.W.J. Busch, F. Mecacci, J.C. Morrison, How well do the amniotic fluid index and single deepest pocket indices (below the 3rd and 5th and above the 95th and 97th percentiles) predict oligohydramnios and hydramnios?, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 190 (2004) 164–169. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(03\)00859-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(03)00859-7).
- [32] I. STABILE, J.G. GRUDZINSKAS, S. CAMPBELL, Ultrasound and circulating placental protein measurements in complications of early pregnancy, *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 96 (1989) 1182–1191. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1989.tb03194.x>.
- [33] E.F. Magann, S.P. Chauhan, P.S. Barrilleaux, N.S. Whitworth, S. McCurley, J.N. Martin, Ultrasound estimate of amniotic fluid volume: Color Doppler

- overdiagnosis of oligohydramnios, *Obstetrics and Gynecology*. 98 (2001) 71–74. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(01\)01400-4](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(01)01400-4).
- [34] L.L. Simpson, Twin-twin transfusion syndrome, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 208 (2013) 3–18. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.880>.
- [35] E. Ashwal, L. Hirsch, N. Melamed, A. Aviram, A. Wiznitzer, Y. Yogeve, The association between isolated oligohydramnios at term and pregnancy outcome, *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 290 (2014) 875–881. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3292-7>.
- [36] E. Karahanoglu, F. Akpınar, E. Demirdag, N. Yerebasmaz, T. Ensari, A. Akyol, D. Ulubas Isik, S. Yalvac, Obstetric outcomes of isolated oligohydramnios during early-term, full-term and late-term periods and determination of optimal timing of delivery, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 42 (2016) 1119–1124. <https://doi.org/10.1111/jog.13024>.
- [37] B.M. Casey, D.D. McIntire, S.L. Bloom, M.J. Lucas, R. Santos, D.M. Twickler, R.M. Ramus, K.J. Leveno, Pregnancy outcomes after antepartum diagnosis of oligohydramnios at or beyond 34 weeks' gestation, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 182 (2000) 909–912. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(00\)70345-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(00)70345-0).
- [38] E.E. Meserve, M.M. Parast, T.K. Boyd, Chapter 33 - Gestational Diseases and the Placenta, Third Edit, Elsevier Inc., 2017. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44732-4.00033-9>.
- [39] B. Schauf, *Obstetrics and gynaecology*, 2010. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250318>.
- [40] B. Bromley, B.L. Harlow, L.A. Laboda, B.R. Benacerraf, Small sac size in the first trimester: A predictor of poor fetal outcome, *Radiology*. 178 (1991) 375–377. <https://doi.org/10.1148/radiology.178.2.1987595>.
- [41] A. Taneja, K. Arora, I. Chopra, S.S. Naik, Pregnancy outcomes in isolated oligohydramnios during second trimester: A case series, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 11 (2017) QR01–QR02. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/27722.10502>.

- [42] N. Melamed, J. Pardo, R. Milstein, R. Chen, M. Hod, Y. Yogev, Perinatal outcome in pregnancies complicated by isolated oligohydramnios diagnosed before 37 weeks of gestation, in: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Mosby Inc., 2011: pp. 241.e1-241.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.06.013>.
- [43] K. Hashimoto, T. Kasdaglis, S. Jain, K. Atkins, C.R. Harman, A.A. Baschat, Isolated low-normal amniotic fluid volume in the early third trimester: Association with adverse perinatal outcomes, *Journal of Perinatal Medicine*. 41 (2013) 349–353. <https://doi.org/10.1515/jpm-2012-0130>.
- [44] G. Ozgen, B. Dincgez Cakmak, B. Dundar, F.N. Tasgoz, F. Bayram, B. Karadag, Is pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) a marker for adverse perinatal outcomes in preterm isolated oligohydramnios cases?, *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 57 (2018) 71–75. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.12.012>.
- [45] D.L. Conway, W.B. Adkins, B. Schroeder, O. Langer, Isolated oligohydramnios in the term pregnancy: Is it a clinical entity?, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 7 (1998) 197–200. <https://doi.org/10.3109/14767059809020441>.
- [46] M. Naveiro-Fuentes, A.P. Prieto, R.S. Ruíz, M.P.C. Badillo, F.M. Ventoso, J.L.G. Vallejo, Perinatal outcomes with isolated oligohydramnios at term pregnancy, *Journal of Perinatal Medicine*. 2015 (2015) 793–798. <https://doi.org/10.1515/jpm-2015-0198>.
- [47] A.C. Rossi, F. Prefumo, Perinatal outcomes of isolated oligohydramnios at term and post-term pregnancy: A systematic review of literature with meta-analysis, *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 169 (2013) 149–154. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.03.011>.
- [48] S. Kehl, A. Schelkle, A. Thomas, A. Puhl, K. Meqdad, B. Tuschy, S. Berlit, C. Weiss, C. Bayer, J. Heimrich, U. Dammer, E. Raabe, M. Winkler, F. Faschingbauer, M.W. Beckmann, M. Sütterlin, Single deepest vertical pocket or amniotic fluid index as evaluation test for predicting adverse pregnancy outcome (SAFE trial): A multicenter, open-label, randomized controlled trial,

- Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 47 (2016) 674–679. <https://doi.org/10.1002/uog.14924>.
- [49] J. Abbott, L. Bowyer, M. Finn, Obstetrics, n.d.
- [50] ACOG Committee Opinion No. 764: Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries, Obstetrics and Gynecology. 133 (2019) e151–e155. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003083>.
- [51] G. Shrem, S.S. Nagawkar, M. Hallak, A. Walfisch, Isolated Oligohydramnios at Term as an Indication for Labor Induction: A Systematic Review and Meta-Analysis, Fetal Diagnosis and Therapy. 40 (2016) 161–173. <https://doi.org/10.1159/000445948>.
- [52] F.M. Breathnach, F.D. Malone, Screening for aneuploidy in first and second trimesters: is there an optimal paradigm?, Current Opinion in Obstetrics & Gynecology. 19 (2007) 176–182. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e3280895e00>.
- [53] T.M. Lin, S.P. Galbert, D. Kiefer, W.N. Spellacy, S. Gall, Characterization of four human pregnancy associated plasma proteins, American Journal of Obstetrics and Gynecology. 118 (1974) 223–236. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(74\)90553-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(74)90553-5).
- [54] J.B. Lawrence, C. Oxvig, M.T. Overgaard, L. Sottrup-Jensen, G.J. Gleich, L.G. Hays, J.R. Yates, C.A. Conover, The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 96 (1999) 3149–3153. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.6.3149>.
- [55] D. Byun, S. Mohan, M. Yoo, C. Sexton, D.J. Baylink, X. Qin, Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Accounts for the Insulin-Like Growth Factor (IGF)-Binding Protein-4 (IGFBP-4) Proteolytic Activity in Human Pregnancy Serum and Enhances the Mitogenic Activity of IGF by Degrading IGFBP-4 in Vitro 1, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 86 (2001) 847–854. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7223>.
- [56] N. Novikova, G.J. Hofmeyr, G. Essilfie-Appiah, Prophylactic versus therapeutic amnioinfusion for oligohydramnios in labour, Cochrane Database

- of Systematic Reviews. (2012).
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd000176.pub2>.
- [57] G.J. Hofmeyr, A.M. Gülmezoglu, N. Novikova, Maternal hydration for increasing amniotic fluid volume in oligohydramnios and normal amniotic fluid volume, Cochrane Database of Systematic Reviews. (2002).
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd000134>.
- [58] A. Bayes-Genis, R.S. Schwartz, D.A. Lewis, M.T. Overgaard, M. Christiansen, C. Oxvig, K. Ashai, D.R. Holmes, C.A. Conover, Insulin-like growth factor binding protein-4 protease produced by smooth muscle cells increases in the coronary artery after angioplasty, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 21 (2001) 335–341. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.21.3.335>.
- [59] L.K. Proctor, M. Toal, S. Keating, D. Chitayat, N. Okun, R.C. Windrim, G.C.S. Smith, J.C.P. Kingdom, Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 34 (2009) 274–282. <https://doi.org/10.1002/uog.7308>.
- [60] L. Fialova, I.M. Malbohan, Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects., *Bratislavske Lekarske Listy*. 103 (2002) 194–205.
- [61] J.G. Westergaard, B. Teisner, J.G. Grudzinskas, Serum PAPP-A in normal pregnancy: Relationship to fetal and maternal characteristics, *Archives of Gynecology*. 233 (1983) 211–215. <https://doi.org/10.1007/BF02114602>.
- [62] Ö. Keskin, Prenatal tarama testlerinden ikili tarama testinde yer alan serbest beta hcg ve papp-a değerlerinin tekil ıvf gebelikler ve tekil spontan gebelikler arası karşılaştırılması, *Tıpta Uzmanlık Tezi*, 2018.
- [63] İ.N. Savaş, Akciğer kanserinin farklı tip ve evrelerinde gebelik ile ilişkili plazma protein-a (PAPP-A)’nın potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi, 2019.
- [64] L.D. Ross, Reproductive function in the female, in: *Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects: Third Edition*, Elsevier Inc., 2014: pp. 433–450. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-5140-1.00022-5>.

- [65] J.F. Pedersen, S. Sørensen, S. Ruge, Human placental lactogen and pregnancy-associated plasma protein A in first trimester and subsequent fetal growth, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 74 (1995) 505–508. <https://doi.org/10.3109/00016349509024379>.
- [66] A. Gagnon, R. Douglas Wilson, F. Audibert, V.M. Allen, C. Blight, J.A. Brock, V.A. Désilets, A. Gagnon, J.A. Johnson, S. Langlois, A. Summers, R. Douglas Wilson, P. Wyatt, Complications obstétricales associées aux analytes anormaux des marqueurs sériques maternels, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 30 (2008) 933–949. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)32974-7](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)32974-7).
- [67] I. Kirkegaard, N. Uldbjerg, T.B. Henriksen, PAPP-A and free β -hCG in relation to admission to neonatal intensive care unit and neonatal disease, *Prenatal Diagnosis*. 31 (2011) 1169–1175. <https://doi.org/10.1002/pd.2858>.
- [68] M.L. Brizot, J.A. Hyett, A.T. Mckie, N.A. Bersinger, F. Farzaneh, K.H. Nicolaides, Gene expression of human pregnancy-associated plasma protein-A in placenta from trisomic pregnancies, *Placenta*. 17 (1996) 33–36. [https://doi.org/10.1016/S0143-4004\(05\)80641-1](https://doi.org/10.1016/S0143-4004(05)80641-1).
- [69] E. Berry, D.A. Aitken, J.A. Crossley, J.N. Macri, J.M. Connor, Screening for Down's syndrome: Changes in marker levels and detection rates between first and second trimesters, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 104 (1997). <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb12025.x>.
- [70] L. Dugoff, J.C. Hobbins, F.D. Malone, T.F. Porter, D. Luthy, C.H. Comstock, G. Hankins, R.L. Berkowitz, I. Merkatz, S.D. Craigo, I.E. Timor-Tritsch, S.R. Carr, H.M. Wolfe, J. Vidaver, M.E. D'Alton, 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), in: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Mosby, 2004: pp. 1446–1451. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.06.052>.
- [71] J.M. Page, R.M. Silver, Interventions to prevent stillbirth, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 22 (2017) 135–145. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2017.02.010>.

- [72] I. Lata, P. Mishra, Pregnancy-associated plasma protein a levels with pregnancy outcomes: A preliminary study, *Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 28 (2020) 183–189.
- [73] A.F. Avşar, E.İ. Seçen, G.F.Y. Akçay, H.L. Keskin, E.E. Taş, A.F. Dalgacı, The relationship between first-trimester pregnancy-associated plasma protein-A levels and intrapartum fetal distress development, *Journal of the Turkish German Gynecology Association*. 17 (2016) 139–142. <https://doi.org/10.5152/jtgga.2016.16022>.
- [74] S. Uccella, G.F. Colombo, C.M. Bulgheroni, M. Serati, G. Bogani, S. Salvatore, F. Ghezzi, P. Bolis, First-trimester maternal serum screening and the risk for fetal distress during labor, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 201 (2009) 166.e1-166.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.05.009>.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı- Soyadı : Emine Efendi
Doğum Yeri ve Tarihi :
Uyruğu : K.K.T.C.
İletişim Adresi ve Telefon: Yıldıztepe mahallesi,güneşevler caddesi
no:5/19 Altındağ/Ankara
Yabancı Dil : İngilizce

II. Eğitim

Gazimağusa Türk Maarif Koleji,Gazimağusa/Kıbrıs, 2004-2010
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, 2010-2016
K.K.T.C DR.Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi,2017-2019
SBÜ, Zekai tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ankara, 2019
SBÜ, Ankara Şehir Hastanesi 2019-2021

III. Ünvanları

Tıp Doktoru

IV. Mesleki Deneyimi

EKLER: ETİK KURUL KARARI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-20-96 No’lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’nden “1. Trimester PAPP-Adüzeyi ile Term Gebeliklerde İzole Oligohidramniyoz İlişkisi ” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

30/12/2020

Doç. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2Nolu Etik Kurul: B.Özkan

K.Çetindağ

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:772997--772998

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	1. Trimester PAPP-Adüzeyi ile Term Gebeliklerde İzole Oligohidramniyoz İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Hüseyin Levent KESKİN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-		
	DESTEKLEYİCİ	-		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☐	
		Diğer ise belirtiniz: Retrospektif Çalışması		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐
				ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	1. Trimester PAPP-Adüzeyi ile Term Gebeliklerde İzole Oligohidramniyoz ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:E2-20-96	Tarih:	30.12.2020	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	1. Trimester PAPP-Adüzeyi ile Term Gebeliklerde İzole Oligohidramniyoz İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç.Dr.Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Doç. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐
Doç. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Doç. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐
Doç.Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Uzm. Dr. Metin YEŞİLTEPE	Tıbbi Farmakoloji	Ankara İl Sağlık Müdürlüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Sağ. Mens.Olm. Üye. M.Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Av. Nuriye Betül BAYRAK	Hukuk	BF Hukuk Bürosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐
Mühendis Selahattin KAHRİMAN	Biyomedikal Mühendis	Ankara Şehir Hastanesi/ CCN Teknik	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza: