

T.C. Sağlık Bakanlığı

İstanbul Bakırköy Kadın Hastalıkları Doğum ve Çocuk

Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi

Şef Doç. Dr. Ahmet GÜLKILIK

**İKİNCİ TRİMESTER MATERNAL SERUM HUMAN
KORYONİK GONADOTROPİN'İN TEK BAŞINA
VEYA ALFA-FETOPROTEİN İLE BİRLİKTE
ARTMIŞ OLDUĞU GEBELERDE OBSTETRİK
SONUÇLAR**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Fatma Nurgül Aktaş

İSTANBUL – 2009

ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum asistanlığım süresince yetişmemde büyük emeği geçen Klinik Şefim Op. Doç.Dr.Ahmet Gülkılık'a, hastanemiz başhekimi Uz.Dr.Rengin Şiraneci'ye; klinik şefleri Op.Dr.Yavuz Ceylan, Op.Dr.Ali İsmet Tekirdağ ve Op.Dr.Hasan Cemal Ark'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam sırasında bana destekte bulunan ve yardımlarını esirgemeyen Gyn.Op.Dr.Gökhan Yıldırım'a ayrıca teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım klinik şef yardımcılara, uzman doktorlara; birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, tüm ebe, hemşire ve sağlık personeline teşekkür ederim.

Sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Fatma Nurgül Aktaş

2009

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR		1
GİRİŞ VE AMAÇ		2
GENEL BİLGİLER		5
MATERYAL VE METOD		41
SONUÇLAR		44
TARTIŞMA		48
TÜRKÇE ÖZET		51
İNGİLİZCE ÖZET		52
KAYNAKLAR		53

KISALTMALAR

SGA: Small For Gestational Age
AFP: Alfa-fetoprotein
hCG: Human Chorionic Gonadotropin
PAPP-A: Pregnancy-Associated Plasma Protein- A
uE3: Unkonjuge Östriol
NT: Nuchal Translusensi
NTD: Nöral Tüp Defekti
CVS: Koryon Villus Biyopsisi
ACHE: Asetil Kolin Esteraz
ASACHE: Amniyotik Sıvı Asetil Kolin Esteraz
SAT: Son Adet Tarihi
CRL: Crown-to-rump Length (Baş-popo uzunluğu)
BPD: Bipariyetal Çap
IUGG: İntrauterin Gelişme Geriliği
GH: Gebelik Haftası
HLA: Human Lökosit Antijen
PLGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
USG: Ultrasound
PIH: Gebeliğin İndüklediği Hipertansiyon
AFI: Amniyotik Sıvı İndeksi

GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital anomalili bebekler hem aile hem de toplum açısından çok değişik problemler yaşanmasına neden olmaktadır. Son yıllardaki bilimsel gelişim ve beraberinde gelen teknik ilerlemeler, fetus hakkında daha intrauterin dönemdeyken ayrıntılı bilgi edinmeyi, gerektiğinde intrauterin tedaviyi de beraberinde getirmiştir (1).

Anomaliler açısından yüksek risk barındıran gebelikleri belirlemek için yapılan tarama testleri genetik ve kadın doğum uzmanlarının her zaman ilgisini çekmiştir. Son 20 yıl içinde sonografide gerek teknik özellik, gerekse hekimlerin sistematik yaklaşımları sayesinde yaşanan ilerlemeler pek çok anomalinin erken dönemde tanınmasını mümkün kılmıştır.

1970'lerin başında fetusta Down Sendromunun taraması için kullanılabilecek tek yöntem anne yaşına dayanmaktaydı; 35 yaş ve üzerindeki tüm kadınlara amniyosentez önerilmekteydi. Anne yaşının yetersiz bir tarama yöntemi olduğu, Trizomi 21'li fetusların üçte birinden azını saptadığı görülmüştür. 1980'lerde yeni bir tarama yöntemi olarak ikinci trimester anne serum biyokimyasal belirteçleri anne yaşına eklenmiştir(2).

İlk olarak Triple Testin (Üçlü Test; ikinci trimester tarama testi) kullanıma girmesiyle % 70lere varan oranda Down Sendromu tespit oranı elde edilmiştir. Onaltıncı gebelik haftasında normal fetusa sahip annelerin serumundaki AFP, UE3, hCG konsantrasyonlarının medyan değerinin, trizomi 21'li fetus taşıyan gebelerdeki medyan değerinden farklı olduğunun anlaşılmasıyla bu hormonların riskli grubu taramada kullanılabileceği düşünülerek “üçlü test “olarak kullanılması önerilmiştir.

Fetal kromozom anomalilerini saptamak için tarama yöntemleri maternal serum alfa-feto protein (MSAFP), human koryonik gonadotropin (hCG) ve ankonjue estriol (E3)'den oluşmaktadır. MSAFP ve E3 konsantrasyonlarında azalma ile birlikte artmış hCG düzeyleri artmış Down sendromu riski ile ilişkilidir.

İkinci tremster tarama testleri trizomi 21 ve trizomi 18 için obstetrik bir risk altında olmayan bir populasyonda tanısal testlerin uygulanacağı kişileri bulmak için uygulanan testlerdir. Ayrıca test sonuçları trizomiler için riskli bölgede olmadığı halde artmış AFP ve /veya yüksek Beta hCG düzeyleri açık Nöral Tüp Defekti (NTD), abdominal duvar defekti ve plasental anomaliler gibi birtakım yapısal fetal anomalilerle birlikte.

Yaklaşık %1 hastada artmış MSAFP ve /veya Beta hCG düzeyleri, gebelik yaşı hesaplama hatası, yapısal ya da kromozomal bir anomali, ya da çoğul gebelik olmaksızın yüksek bulunabilir(3).

Açıklanamayan yükselmiş MSAFP ve/ veya Beta hCG ile kötü antenatal sonuçlar arasındaki ilişki son birkaç yıldır farkedilmiştir(4,5). Özellikle fetal ölüm, intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum ve preeklampsi için artmış risk tarif edilmiştir(6,7). MSAFP artışlarında, bu istenmeyen sonuçların relatif riski baseline riski yaklaşık 10 kat arttırdığı bildirilmiştir (8,9). Birçok çalışma, armış hCG düzeyinin IUGG, preterm doğum ve preeklampsi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir(10,11). Artmış hCG, obstetrik komplikasyonlu hastalarda yüksek oranda bulunmuştur ve artmış fetal ölüm oranları ile ilişkili olabilir (10,12).

Bu çalışma Yüksek MSAFP ve / veya Beta hCG seviyeleri ile kötü gebelik sonuçları; preterm doğum, ölü doğum, SGA, preeklampsi ve plasental komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi incelemek için planlandı. Amacımız yüksek MSAFP ve / veya Beta hCG seviyelerinin kötü gebelik sonuçlarını öngörmede etkili olup olmadığının değerlendirilmesidir

GENEL BİLGİLER

PRENATAL TANIDA TARAMA TESTLERİ

A) İLK TRİMESTER TARAMA TESTLERİ

1)Biyokimyasal Testler

a)sBhCG

b)PAPP-A

2)Ultrasonografik Tarama (nuchal translusensi ölçülmesi)

B)İKİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTLERİ

1)Biyokimyasal testler

a)Üçlü test: AFP, sBhCG, UE3

b)Maternal serum AFP

2)Sonografik Testler

-Anomali tarama ultrasonu

3)İdrarda yapılan tarama testleri

-Beta cor hCG, hiperglikolize hCG

C)DİĞER TARAMA TESTLERİ

a)İnhibin A

b)S-100

c)SP -1

- d)Eosinophilic Major Basic Protein (EMBP)
- e)Anne kanında fetal hücreler (16)

KİMLERE TARAMA TESTİ UYGULAMALI ?

Tarama testleri düşük riskli populasyonu araştırmayı amaçlamaktadır. Yani tarama testlerinin felsefesinde düşük riskli gruptan belli oranda risk barındıran kişilerin ayıklanması yer almaktadır. Mevcut durumu itibarı ile yüksek riskli hastalarda ise direkt tanısal yöntemler tarama yapılmasına tercih edilmektedir. Down Sendromu için yüksek riskli olarak değerlendirilen 35 yaşın üzerindeki gebe kadınlara, pozitif bir öyküsü de varsa direkt olarak amniosentez yapılması önerilmektedir (13).

Yüksek riskli kadınlar için tarama yeterli değildir. Örneğin ikinci trimester biyokimsal tarama testleri sadece iki kromozom anomalisi hakkında bilgi vermektedir (Trizomi 18 ve Trizomi 21) (14). Taramayla Down Sendromlu fetusların %9-32'si saptanamamakta, birçok başka kromozomal anomali de atlanmaktadır(1). Amniyosentezle ise kromozomal anomalilerin %99,9'u saptanabilmektedir (15).

Anne, baba yaşı ve medikal hikaye kromozomal anomali riskini güçleri sınırlı olan tarama testlerine göre daha çok belirlemektedir. Bu nedenle yüksek riskli gebelerde amniyosentez gibi kesin tanı yöntemleri tarama testlerinin yerini almıştır (15).

İKİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTLERİ

Tarama herhangi bir hastalığı olmayan bireylerde belirli bir hastalığı oluşturan sebepleri erken tedavi edilebilecek dönemde tespit etme amacını gütmektedir. Tarama testi tanı koydurucu değildir, orijinal popülasyondaki o hastalık için yüksek risk taşıyan alt grubu tespit etmektedir. Tespit edilen bu alt grup tanısal testleri içeren daha ileri tetkiklere yöneltilmektedir(16).

Tarama testleri bazen hastalık olduğu halde negatif (yalancı negatif) veya hastalık olmadığı halde pozitif (yalancı pozitif) sonuçlar verebilmektedir. Bahsedilen bu durumlar

tarama programının etkinliğini gösteren önemli değerlendirmelerdir. Burada sorulacak 2 soru vardır:

Bu test etkilenmiş bireyleri etkilenmemiş olanlardan hangi oranda ayırabilmektedir? Bir tarama programının bu ayırıcı gücünü tayin edecek iki ölçüm vardır;

1. Birincisi tarama testindeki negatiflerin tanı testi negatif olanlara oranı yani “spesifite- özgünlük”dir.

2. İkincisi tarama testindeki pozitiflerin tanısal testi pozitif olanlara oranına da “sensitivite- duyarlılık” denmektedir. Bu da programın hastalığı tespiti etme oranıdır.

Tarama testi pozitifliğinde gerçekten hastalığın varlığının şansı nedir? Bu tarama testi gerçekten pozitif olanların tüm tarama testi pozitif olanlara oranı olarak hesaplanır ve tahmin edebilme değeri olarak bilinmektedir.(pozitif prediktif değer: PPD)

İdeal bir tarama testi; basit, güvenli, sensitivite ve spesifitesi kabul edilebilir ve yüksek prediktif değeri, tekrarlanabilir ve yeterince ucuz olmalıdır (16).

Tarama testi için gerekli özellikler:

1. Tarama testi, hastalık semptomatik hale gelmeden önce hastalığın gidişini iyi yönde değiştirmek için tanınmasına yönelik yapılan organize girişimlerdir.
2. Taranacak olan hastalığın toplumda ciddi mortalite ve/veya morbiditeye yol açıyor olması gerekmektedir.
3. İleri tetkik ve tedavi olanaklarının var olması gerekmektedir.
4. Hastalığın toplumda nispeten sık bulunuyor olması (prevalans) gerekmektedir.
5. Tarama testinin kendisi toplum tarafından kabul edilebilir olmalıdır.
6. Test geçerli (başkaları tarafından da yapılabilir) ve güvenli (gerçekten ölçülmek istenen şeyi ölçüyor) olmalıdır.
7. Testin maliyeti tarama ile elde edilen yararlarla orantılı olmalıdır (17).

İKİNCİ TİRMESTER ULTRASONOGRAFİK TARAMA

Ultrasonografik olarak konjenital anomalilerin tanımlanmasında ilk rapor1961

yılındadır. O zamandan bu güne kadar yaşanan teknolojik gelişmeler sayesinde günümüzde ultrasonografi oldukça yaygın ve etkin olarak kullanılmaktadır.

Konjenital anomalilerin ultrasonografik tanısındaki kardinal prensip normal fetal anatominin bilinmesi ile başlar. Konjenital anomalilerin ultrasonografik olarak tanınmasında dört farklı anlam vardır.

- 1.Normal anatomik yapının olmaması (anensefali, özefageal atrezi v.b.)
- 2.Normal anatomik yapının şekil, lokalizasyon ve büyüklüğünün bozulması(diafragmatik herni gibi)
- 3.Anormal yapının varlığı (duedonal atrezi gibi)
- 4.Anormal fetal biyometri ve anormal fetal hareketler (iskelet displazileri gibi)

Tüm infantların %2-3'ünde konjenital anomali mevcuttur ve perinatal ölümlerin %25'ini de ölümcül anomaliler oluşturmaktadır. Son 20 yıldaki çalışmalara bakacak olursak konjenital anomalilerin perinatal mortaliteye olan katkıları giderek artmaktadır ve günümüzde konjenital anomalilerin prenatal tanısında ultrasonografinin yeri oldukça belirginleşmiştir.

Bu bilgiler ışığında günümüzde halen rutin ultrasonografik tarama konusunda tartışmalar mevcuttur. Bu konu ile ilgili en büyük randomize çalışmalardan bir tanesi “RADİUS” çalışmasıdır (16).

RADİUS çalışmasında, rutin ultrasonografik tarama yapılan grupta diğer gruba oranla perinatal- maternal morbidite ve mortalitede azalma görülmemesinin sebebi konjenital anomalilerin tanısındaki kötü performanstan kaynaklandığı düşünülmektedir. Konjenital anomaliler her zaman için prenatal dönemin en büyük problemlerinden olmuştur ve son dekattaki dinamik ultrasonografik görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler ile klinik önemi daha da artmıştır.

Rutin ultrasonografik tarama yapılmayan popülasyondaki anomaliler perinatal mortalitenin %25'ini oluşturmakta iken tarama yapılan popülasyondaki anomaliler perinatal mortalitenin %80'inden fazlasını oluşturmaktadır (19). Antenatal dönemde ultrasonografik görüntülemenin yapıldığı hastalardaki perinatal mortalitenin azaltılmasının sebebi, bu mortalitenin esas yüzdesinin anomaliler tarafından oluşturulmasındandır (20).

Yine başka bir çalışmada, (21) major anomalilerin ultrasonografik tanısı tersiyer merkezlerde 20. gebelik haftasında %80'ler civarında konabilirken, 28. gebelik haftasında bu anomalilerin %90'ından daha fazlasına tanı konabildiği gösterilmiştir (21).

İKİNCİ TRİMESTER BİYOKİMYASAL TARAMA

1980'lerin başında ikinci trimester maternal serum AFP seviyelerinin fetal anöploidili gebeliklerde düşük olduğunun farkedilmesine kadar kromozomal anomalilerin antenatal taranması basitçe anne yaşına ve daha önceki gebelikte yada ailede anöploidi hikayesinin bulunmasına dayanmakta idi. Bugün tarama testleri tüm kadınlara uygulanabilen multiple markerları esas almaktadır. Bu markerlar normal gebeliklere göre etkilenmiş gebeliklerde yüksek ya da düşük değer dağılımı gösterirler. Tipik olarak bu markerların sonuçlarının dağılımı etkilenmemiş ve etkilenmiş gebeliklerde önemli derecede üst üste binme, örtüşme gösterebilir. Aksine tanıda kullanılan bir değişkenin değer dağılımının neredeyse hiç üst üste binme göstermemesi beklenir. Bir markerın tarama için potansiyel yararlılığı iki değer dağılımı arasındaki ayrımı genişletebilmesine bağlıdır. Bu da dağılım değerinin, her iki değer için ortalama standart deviasyona bölünerek mutlak farkın bulunması olarak tarif edilmektedir (Mahalinobis aralığı)(18).

Bulunan bir sonucun pozitif ya da negatif olduğunu tayin eden cutoff değeri gelişigüzel seçilmiştir çünkü iki dağılım arasında gerçek, özgül bir ayrım yoktur. Cutoff değeri seçimi, yakalama oranı (detection rate = DR) ve yanlış pozitiflik oranı (False Positive Rate = FPR)'ından etkilenecektir.

Maternal kan, maternal idrar örneklerinden ve ultrason bulgularından olmak üzere elliden fazla çoklu tarama markerı vardır ancak bunların yedi tanesi yaygın olarak kullanılmaktadır; maternal serum human chorionic gonaotropin (hCG), hCG'nin serbest Beta subuniti (serbest Beta hCG), Alfa fetoprotein (AFP), Unkonjuge östriol (uE3), İnhibin-A, Pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A), ultrasonda nuchal translusensi (NT) (18).

Gebeliğin 16-20. haftaları arasında alınan tek bir kan örneği trizomi 21,18 ve nöral tüp defektlerinin taranmasında kullanılabilir. Bu test ile Down Sendromlu hastaların %60'ını, açık spina bifida hastalarının %90'ını ve anensefali fetüslerin de tümünü tespit etmek mümkündür (26,27). Down Sendromu tanısı koymak için amniyosentez, koryon villus örnekleme (CVS) gibi invazif işlemlere, spina bifida tanısı koymak için ultrasonografi ve amniyosenteze, anensefali tanısı için de yine ultrasonografiye ihtiyaç vardır. İkinci trimester biyokimyasal tarama testleri bu problemler bakımından riskli popülasyonu ortaya çıkarmak için kullanılan testlerdir (14,15,22,23).

Trizomi 21 (Down Sendromu)

Down Sendromu, şiddetli mental retardasyonun en sık sebebidir ve yaklaşık 1000 de 1,3 oranında görülmektedir. Down Sendromu için dört belirgin marker mevcuttur.

1. Maternal yaş
2. Artmış maternal serum hCG düzeyi
3. Azalmış maternal serum unkonjuge estriol
4. Azalmış serum AFP

Tüm Down Sendromlu fetusların yalnızca %25-35'i 35 yaş üzeri gebelerde görülmekte iken %70-80'e varan oranlarda daha genç yaşlarda görülmektedir. Sınır 40 yaş olarak kabul edilecek olursa biyokimyasal tarama testi ile Down Sendromu yakalama oranı %16 iken, yanlış pozitiflik yani gereksiz invazif girişim oranı %1,1'dir. 35 yaş sınır olarak alındığı takdirde bu oranlar sırasıyla %35 ve %7,4 olmaktadır (16). 35 yaş çoğu ülkede amniyosentez önerilen standart yaş olarak kabul edilmiştir (15).

Maternal serum AFP kromozomal anomalili gebeliklerde, normal gebeliklerin ortalamasına oranla düşük olduğu farkedildikten sonra Down Sendromu taramasında ilk olarak kullanılan markerdir. AFP seviyesinin Down Sendromlu gebeliklerde neden düşük olarak seyrettiği tam olarak bilinmemekte, ikinci trimesterde karaciğer immatüritesini yansıttığı düşünülmektedir. Histolojik çalışmalar değişik kromozomal anomalilere sahip fetuslarda plasantanın yetersiz vaskülarizasyonu olduğunu göstermiştir ve de düşük AFP

seviyesinin anjiogenezi durmuş ya da gecikmiş immatür plasenta sonucu olduğunu düşündürmüştür.

Maternal serum hCG ve serbest Beta-hCG seviyeleri Down Sendromlu gebeliklerde hem birinci hem de ikinci trimesterde artmıştır. Down Sendromlu fetuslardaki hCG seviyesi artışının sebebi bilinmemesine rağmen plasental immaturite muhtemel sebeptir.

Down Sendromlu gebeliklerdeki total maternal idrar östriol ekstraksiyonu üçüncü trimesterde, etkilenmemiş gebeliklere oranla daha düşüktür ve sonuç olarak birinci ve ikinci trimesterde maternal serum uE3 seviyeleri de normalin ortalamasından daha düşük bulunmuştur. Bunun sebebi de Down Sendromlu fetuslardaki mevcut adrenal hipoplazidir. Fetal adrenal korteks dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) üretir ve DHEAS fetal karaciğerde hidroksillenir ve plasentaya transport edilir, plasentada desülfasyon ve aromatisasyon ile östriole dönüştürülür (18).

ALFA-FETO PROTEİN (AFP)’İN BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Fetusa özgü bir protein olarak ilk defa 1956’da Bergstrand ve Czar tarafından tanımlanan insan alfa-feto proteinin molekül ağırlığı 69.000 daltondur (19).Fetus serumunun pH 8,6’da elektroforezi sırasında serum albumininden daha yavaş fakat serum alfa-1-globulininden daha hızlı olarak göç ettiği görülmüş ve alfa globulinlerinin bölgesinde bulunduğundan dolayı “alfa-feto protein” ismi verilmiştir (21). Tek polipeptit zincirinden oluşan ve glikoprotein yapısında olan AFP %3-4 oranında karbonhidrat ve sialik asit içerir. Özellikleri ve amino asit dizilimi albumine çok benzeyen AFP galaktoz içermez. Geni 4 nolu kromozomun q kolu üzerindedir.

Erken fetal hayatta dolaşımında en fazla bulunan fetusa özgü protein olup fetal serum globulinlerinin %90’ını oluşturmaktadır (24). Başlıca yolk kesesi ve fetal karaciğerden sentezlenen AFP konsepsiyondan 29 gün sonra maternal serumda saptanabilecek düzeylere erişir (19).Bunun dışında çok düşük miktarda olmak üzere fetal gastrointestinal sistem, böbrekler ve plasentadan da sentezlendiği ileri sürülmüştür. AFP’nin konkanavalin-A bağlayan ve bağlamayan olmak üzere başlıca iki izomeri

vardır. Yolk kesesinde yapılan kısmı konkavalin-A'yı bağlamaz ve tüm AFP'nin yaklaşık %16-19 kısmını oluşturur.

Gebeliğin 32.-35. günlerinde karaciğer ve yolk kesesinde yapım hemen hemen birbirine eşit düzeydedir (25). Bu devrede fetus karaciğerinde aynı zamanda prealbumin, albumin, alfa 1 antitripsin, C1 esterase inhibitör, alfa 2 makroglobulin, betalipoprotein, hemopeksin ve transferin gibi pek çok plazma proteini de sentez edilir (26). Daha sonra fetal karaciğer AFP'nin başlıca sentez yeri olma özelliğini kazanır.

FSAFP (Fetal Serum AFP)

Gebelik ayına paralel olarak artan seviyeler gösterir. Gebeliğin 45. gününde embriyo plazmasında yaklaşık 67 µg/ ml konsantrasyonunda bulunan AFP bundan sonra süratle yükselir ve 3 hafta gibi bir sürede 30 kat artarak 2000µg /ml düzeyine erişir (27). 10- 13.gebelik haftasında en yüksek düzeyi olan 3000µg/ml'ye ulaştıktan sonra (bu dönemde tümüyle karaciğer orjinli sentez söz konusudur.) 14. gebelik haftasından itibaren azalmaya başlar ve 32. GH'da 200µg/ml düzeyinde bulunur. Gebeliğin 20. haftasından 32. haftasına kadar olan dönemde fetus ağırlığının 5.4 kat artmasına karşın, karaciğerdeki AFP sentezi sabit kalmakta, hatta biraz da azalmakta, fetal serumun giderek artıp gösterdiği sulandırıcı etkiye bağlı olarak da FSAFP düzeyi bu şekilde düşmektedir (19,20,27,28,29,30).

32. GH dan sonra daha da süratle düşen FSAFP seviyesi termde 50-150µg/ml'ye kadar iner (27,31).

Doğumda erkek çocuklardaki seviye kız çocuklarındakinden biraz daha yüksektir (14). Aynı zamanda prematür çocuklarda FSAFP seviyesi termde olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Yenidoğan döneminin ilk haftasında AFP, yarılanma ömrü 3.5-5.5 gün olduğundan süratle azalır ve yaklaşık 8-12 ayda erişkin seviyeleri olan 1-2 ng/ml'ye iner (19,27,32).

ASAFP (Amniyotik Sıvı AFP)

AFP, amniyotik sıvı total solubl proteininin %0.5'inden daha az kısmını meydana getirmektedir. Amniyotik sıvıdaki AFP'nin hepsinin fetustan gelmesine karşın, diğer proteinlerinin %95-98'i anneden gelmektedir (27,32,33).

ASAFP'nin en önemli kaynağı fetal idrardır(27). Ancak idrarla yapılan ekskresyona ilave olarak çok daha az oranda fetus cildi ve akciğeri ile fetustan amniyotik sıvıya difüzyon ile AFP geçmektedir(27). ASAFP 14.GH'da 18µg/ml değeri ile en üst seviyelere ulaşır, bundan sonra her hafta yaklaşık %12 oranında azalma göstererek termde 0.5-1µg/ml düzeyine iner(19,28,29,30). ASAFP'nin her gün yaklaşık %60'ı yutulma yolu ile fetus tarafından uzaklaştırılır. Herhangi bir nedenle (örneğin; plasental girişim nedeniyle ortaya çıkabilecek fetomaternal kanama) ASAFP miktarı artacak olursa, bu normalin dışındaki artış, yutulma yoluyla uzaklaştırılır ve yaklaşık 14 gün sonra ASAFP eski düzeylerine iner (28).

MSAFP (Maternal Serum AFP)

Gebe olmayan kadının serum AFP düzeyleri yaklaşık 1-2 ng/ml olup güçlkle saptanabilir. Gebeliğin 7. haftasından itibaren düzgün olarak artarak 28.- 32. haftalar arası en yüksek düzeylere (32. GH'da 500- 550 ng/ml) ulaşır (20,32). Bundan sonra terme kadar düzgün bir şekilde azalır. MSAFP, NTD taraması için en iyi dönem kabul edilen ikinci trimesterde; 16. haftada 28ng/ml iken haftalık yaklaşık %15'lik bir artışla 18.haftada 40ng/ml'ye ulaşır. Fetal serum ve ASAFP düzeylerindeki azalmaya karşın MSAFP'deki bu artış plasenta ve amniyotik zar gibi geçiş yüzeylerinin artan gebelik haftalarıyla giderek büyümesine bağlanmaktadır (19,28,29,30).

Fetal kaynaklı AFP'nin anneye geçişi başlıca iki yolla olmaktadır. Transplasental difüzyon yoluyla yaklaşık %75- 94 oranında, amniyotik sıvıdan amniyon zarı difüzyonu ile ise %6- 10 oranında geçiş olmaktadır (29). AFP'nin albumin gibi aynı difüzyon mekanizması ile fetustan plasenta yolu ile anneye geçtiği düşünülmektedir. Bu difüzyon hızı molekül ağırlığının kare kökü ile ters orantılı olup, fetustan anneye geçen AFP miktarı, fetustaki seviye ile doğru, AFP'nin yarılanma ömrü ile ters orantılıdır (32).

Fetustan anneye geçen AFP miktarı başlıca üç faktöre bağlıdır:

- 1.Fetomaternal bariyerin permeabilitesi
- 2.Permeabl bariyerin (plasentanın) büyüklüğü
- 3.Fetal AFP konsantrasyonu

Anneye geçen AFP miktarını plasenta büyüklüğü ve fetal AFP konsantrasyonu ile açıklamak zordur. Çünkü 20. GH'da 150gr olan plasenta 32. GH'da 3.3 kat artarak 500gr ağırlığına ulaşır. Ancak MSAFP aynı dönemde 9 kat artar. Buna ilave olarak 32.GH'da MSAFP en yüksek düzeyinde iken, AFP 14. GH'daki değerinin sadece %15'i kadardır. İşte bu nedenlerden dolayı 32. GH'da MSAFP 'nin ana kaynağı fetus olduğu kabul edilirse 2. trimester boyunca plasantanın AFP'ye karşı spesifik bir geçirgenlik kazanması gerektiği açıktır (32).

Açık Nöral Tüp Defektlerinde (NTD) fetal serumda bulunan AFP, mevcut defektten amniyotik sıvıya geçmekte, buradan da amniyotik zar difüzyonu ile maternal seruma geçmektedir. Ancak FSAFP'nin zaten büyük bir bölümü transplental yolla anneye geçtiğinden, NTD'e bağlı amniyotik yolla olan bu acil geçişin MSAFP üzerine olan sonuç artırıcı etkisi ikinci planda kalmakta, hatta bazen MSAFP artmayabilmektedir. İşte bu nedenle NTD belirleyiciliği söz konusu olduğunda; ASAFP'ye oranla MSAFP'nin hassasiyeti düşük kalmakta ve MSAFP bir tarama testi olmaktan öteye gidememektedir. Normal gebelikte FSAFP düzeyi 2.000.000µg/ml kabul edilirse, ASAFP 20.000µg/ml, MSAFP ise 20µg/ml dolaylarındadır (28). Yani FSAFP, ASAFP'nin yaklaşık 150-200, MSAFP'nin ise 50.000- 100.000 katı düzeyindedir (19,28,29,30).

AFP'NİN FONKSİYONU

Fetusta AFP'nin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte pek çok fizik ve kimyasal özellik açısından albumine benzediğinden, onkotik basıncı düzenleyici rolü olduğu kabul edilmektedir (19,28,29,30).Yapılan çalışmalarda AFP'nin östron ve 17-beta- östradiol bağladığı ve bu hormonların plazmadaki transportunda rol oynadığını bildirilmiştir (34).

Bunun yanında AFP'nin immunosupresif etkisinin olabileceği üzerinde durulmuş, özellikle Kon-A-lipopolisakkaridle oluşturulan in vitro mitojenik uyaryı baskıladığı ve mikst lenfosit reaksiyonu inhibe ettiği bulunmuştur (20). İnsan AFP'nin neden olduğu immun baskılamının kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, Murgita ve arkadaşları AFP'nin süpresör T hücrelerinin yapımını arttırdığını öne sürmüşlerdir. Tüm bunların yanında yüksekAFP değerleri taşıyan insan fetusunun immun sisteminin tam anlamıyla

baskılanmamış olması ve erken dönemde antijenik uyarıya yanıt verebilmesi, AFP'nin immünsüpresif rolünü kabullenmeyi biraz güçleştirmektedir (20,27). Tüm bu bilgiler, AFP'nin yenidoğanın immunolojik gelişiminde önemli rollerden birini üstlendiğini düşündürmektedir.

AFP ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

AFP ölçümü için bugüne kadar çeşitli yöntemler kullanılmıştır:

1. Marcini radyal immunodifüzyon metodu
2. Laurell elektroimmunoassay metodu
3. Çapraz immunoelektroforez metodu
4. Radyoimmunoassay metodu (RIA)

İlk üç yöntem ile sadece amniyotik sıvıda AFP ölçümü mümkündür. 1971 yılında Rouslahti ve Sappala fetus serumundan AFP'yi izole ederek RIA yöntemini geliştirmişlerdir (30). Bu yöntem immunodifüzyon metodlarından 10.000 kat daha hassas olup, MSAFP tayini ancak bu yöntemle mümkündür (20,32).

RIA analiz yönteminin dayandığı prensip seçimsel bağlanma inhibisyonudur. Bu yöntemde fetus kanından elde edilen saf AFP'ye karşı öncelikle tavşan serumunda antikor oluşturulur. Örnekteki AFP ile standart serumdaki I-125 işaretli AFP, ortama bilinen miktarda konan ve antijen bağlama kapasitesi belirli, AFP tavşan antikoruna bağlanmak için yarışmaya girerler. Bunun sonucunda örnekteki AFP miktarı arttığı oranda, AFP tavşan antikoruna bağlanabilen I-125 işaretli AFP miktarı azalacaktır. Bu aşamadan sonra AFP tavşan antikoruna karşı eşek serumunda oluşturulmuş ve manyetik parçalarla işaretlenmiş Ig G tipi ikinci bir antikor yardımıyla AFP tavşan antikorları ve dolayısıyla buna bağlanmış olan işaretli ya da örnekte bulunan işaretli AFP molekülleri manyetik bir alan yardımıyla ayrılır. Çökelen kısımdaki radyoaktivite bir gamma sayıcıda sayılarak antikora bağlanmış olan I-125 işaretli AFP (standart çözeltideki) miktarı hakkında bir yargıya varılır. Buradan da işaretli AFP ile antikora bağlanmak için yarışmaya giren örnekteki AFP miktarı, interpolasyon yöntemiyle eğriler çizilerek hesaplanır (Kodak, Amersham, Amerlex-M, 2nd Trimester AFP RIA Kit prospektüsü)

Multiples of Median (MoM)

Gerek değişik laboratuvarlar arasında uyum sağlayabilmek, gerekse her gebelik haftası için sabit AFP değerlerinden söz edebilmek için AFP sonuçlarını MoM olarak ifade edilmesi geniş kabul görmüştür. Bunun için her laboratuvar 16.-20. gebelik haftalarında her hafta için yaklaşık 100 normal sonuçlanmış gebelikte MSAFP ve ASAFP bakmakta, bunların medyan değerini bulup bu değeri 1.0 MoM olarak kabul etmektedir. Bu değer o hafta için o laboratuvarın normal değerini teşkil etmektedir. Bunu takip eden her analiz sonucu (ister normal, ister anormal olsun) bu normal değerin katları olarak ifade edilmektedir (25).

MSAFP'nin YÜKSELDİğİ DURUMLAR

MSAFP'nin yüksekliği ile seyreden durumları başlıca fetal, plasental ve maternal kaynaklı olmak üzere üç ana grupta incelemek mümkündür (Tablo 1)

Tablo 1. MSAFP ARTIşINA NEDEN OLAN DURUMLAR

Fetal Kaynaklı Artışlar

A) Transplasenter Yol

- Endojen AFP yapımında artış
- İkiz / çoğul gebelik
- Gestasyonel yaşın yanlış olarak düşük tahmin edilmesi
- Fetal tümörler (teratom)
- Kistik adenoid malformasyon (akciğer)
- Fetustan AFP atılımının azalması
- Renal agenezi
- Üretral obstrüksiyon
- Oligohidroamniyos
- Fetal Ölüm

B) Amniyotik Sıvı Yolu

- Amniyotik sıvıya cilt yoluyla kayıp

Açık Nöral Tüp Defekti, Meckel Sendromu
Gastroşizis
Omfalosele
Konjenital cilt defektleri (Epidermolysis bullosa, aplasia cutis)
Pilonidal sinüs
Kistik higroma, Turner Sendromu
Konjenital amputasyon, Amniyotik bant sendromu
Teratom
-AFP'nin gastrointestinal kanaldan emiliminin azaldığı durumlar
Duodenal atrezi, özefagus atrezisi, konjenital diafragma hernisi
Kistik adenoid malformasyon (akciğer)
-Böbrek yoluyla kaybın arttığı durumlar
Fin tipi konjenital nefroz, polikistik böbrek

Plasental Kaynaklı Artışlar

-Anormal lokalizasyon (ektopik gebelik)
-Plasentada defektler
-Endojen
Fetomaternal hemoraji
Preeklampsi
IUGG
Prematürite
Kistik vasküler değişiklikler
Hemanjiom
Rh izoimmünizasyonu
Hidrops fetalis
Triploidi
-Fetomaternal transfüzyon
Amniyosentez
Koryon villus biyopsisi
Fetal kan örnekleme

Maternal Kaynaklı Artışlar

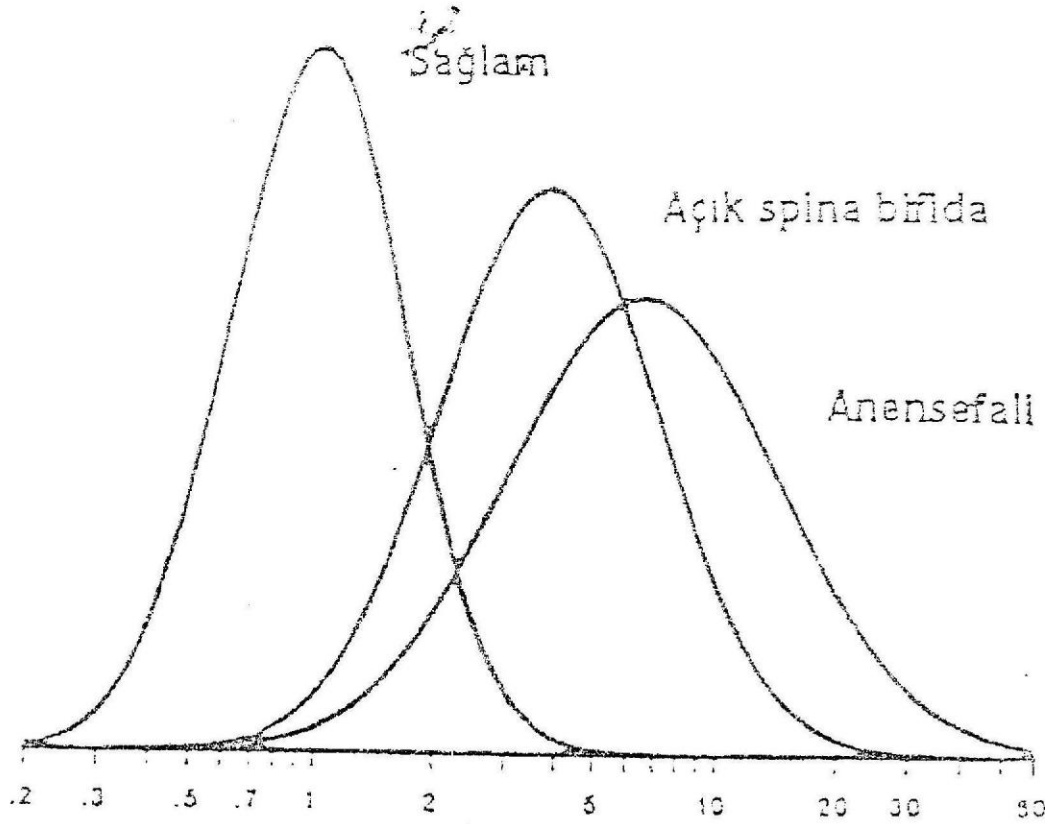
- Endojen biyolojik değişiklikler
 - Düşük maternal ağırlık
 - Siyah ırk
 - Tümöral olmayan hastalıklar
 - Hepatit, parvovirüs, sitomegalovirüs
 - Ataksi- telenjiyektazi, herediter tirozinemi, kistik fibroz
 - AFP'nin kalıtsal persistansı
 - Tümöral oluşumlar
 - Hepatoma, karaciğerin metastatik tümörleri
 - Germ hücreli tümörler (over)
 - Primer GİS kanserleri
- Aubrey Milunsky and Jacob A. Canick, 2004 (35)

NTD'leri dışında MSAFP yüksekliğine yol açan en önemli ve en sık rastlanan neden fetomaternal kanamalardır.(abortus, amniyosentez, koryon villus biopsisi (CVS) fetal kan örnekleme v.s.) Nitekim Fuhrman ve ark. Transabdominal CVS sonrasında MSAFP düzeylerinin %20 oranında yükseldiğini göstermişlerdir.

Nöral Tüp Defekti (NTD)

NTD genel insidansı 1000 canlı doğumda 1.4- 1.6 arasında değişmektedir (36). Normal gebeliklerdeki MSAFP ortalaması 1.0 MoM olarak alınırsa açık spina bifidalarında ortalama MSAFP 3.8 MoM, anensefalide 6.5 MoM olarak tespit edilmiştir.

NTD'nin yaklaşık %47'sini anensefali, %47'sini spina bifida, geri kalan %6'sını da ensefaloseller oluşturmaktadır (35). Anensefali olgularının hemen hepsi açık iken spina bifidaların %80'i, ensefalosellerin de ancak %8'i açıktır. Kapalı tiplerin MSAFP bakılarak yakalanması olanaksızdır ve tek tanı olanakları ultrasonografidir.



Maternal Serum AFP (MoM)

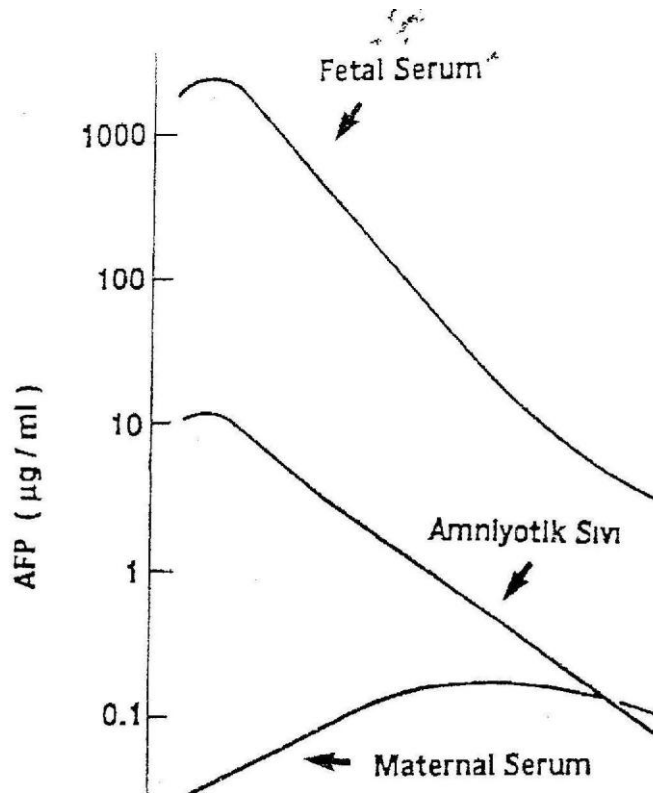
(Resim 1) İkinci trimester sağlam ve NTD'li gebeliklerde MSAFP MoM değerleri

NTD'nin yaklaşık %47'sini anensefali, %47'sini spina bifida, geri kalan %6'sını da ensefaloseller oluşturmaktadır (35). Anensefali olgularının hemen hepsi açık iken spina bifidaların %80'i, ensefalosellerin de ancak %8'i açıktır. Kapalı tiplerin MSAFP bakılarak yakalanması olanaksızdır ve tek tanı olanakları ultrasonografidir.

Sinir dokusundan kaynaklanan ACHE fetal serum ve serebrospinal sıvıda, erişkinlere oranla daha fazla oranda bulunmaktadır ve NTD'lerinin prenatal tanısında kullanılabilir (19). ASAFP yüksek bulunan ensefalosel olgularında ACHE aktivitesi de (+) bulunmaktadır. NTD'lerinde >24.GH'da gerek defektin kısmen kapanma şansı arttığından gerekse de fetal serum AFP miktarı azaldığından, bu haftadan sonra

ASAFP önemini yitirmekte, özellikle üçüncü trimesterde ASACHE (Amniyotik Sıvı ACHE) değeri kazanmaktadır (19).

NTD'lerinin MSAFP ile taranmasında dikkat edilmesi gereken en önemli nokta maternal kanın 16-20. gebelik haftaları arasında alınması gerektiğidir. Bu zaman dilimi dışında bakılacak olan MSAFP düzeyi değeri taşımamaktadır. Çünkü ilerleyen gebelik haftasıyla fetal serum ve amniyotik sıvı AFP düzeyi, azalan senteze bağlı olarak giderek düşmekte, buna karşın MSAFP büyüyen geçiş yüzeyi nedeniyle artmaktadır.

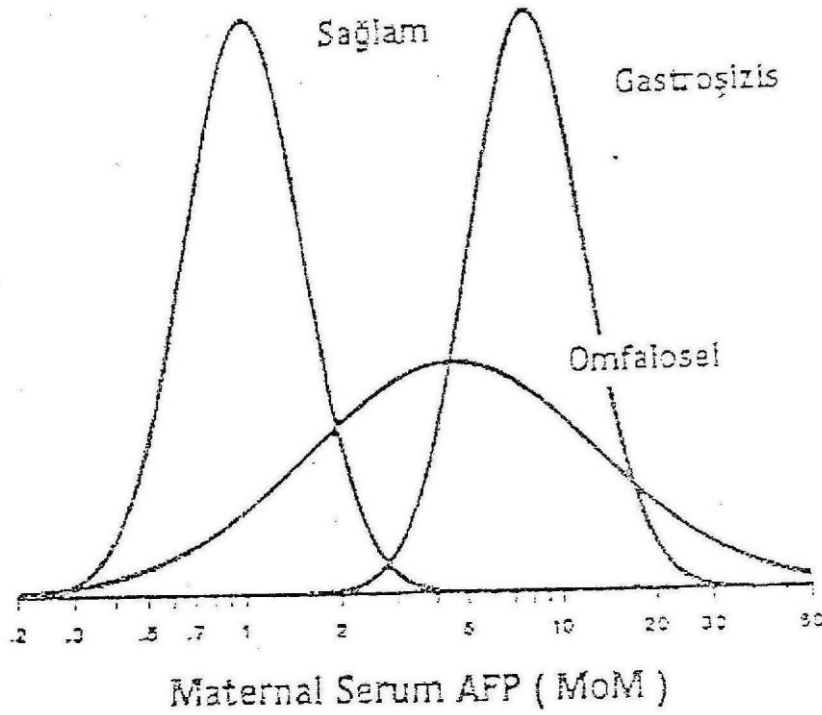


(Resim 2) Fetal serum, amniyotik sıvı ve maternal serum AFP düzeyleri

Gebelik yaşı ilerledikçe fetal serum, amniyotik sıvı ve maternal serum AFP değerleri birbirine çok yaklaşımakta ve MSAFP'deki artışın NTD'lerini belirleyiciliği azalmaktadır. Bu nedenle NTD'lerinin MSAFP ile taranmasında en uygun dönem, fetal serum, amniyotik sıvı ve maternal serum AFP düzeyleri arasındaki farkın en belirgin olduğu 16. – 20. gebelik haftaları arasındır.

Fetal Karın Ön Duvarı Defekti

Omfalysel ve gastroşizis gibi karın ön duvarı defektleri MSAFP artışı görülen durumlardır. İlk defa 1975'te Nevin ve Armstrong fetuslardan birinde omfalosel olan bir üçüz gebelikte hem MSAFP hem de ASAFP düzeylerinin yükseldiğini göstermiştir (37). AFP'nin yükselmesi muhtemelen AFP'nin sentezlendiği karaciğerin amniyotik sıvıya yakınlığı ve bu yolla molekül ağırlığı küçük olan AFP'nin amniyotik sıvıya sızmasıyla açıklanmaktadır.



(Resim 3) İkinci trimester sağlam, gastroşizis ve omfaloselli gebelerde MSAFP MoM değerleri

Buradan da anlaşılacağı gibi MSAFP'nin gastroşizisi belirleyiciliği daha fazladır. Gastroşiziste %77, omfaloselde %42 olmak üzere tüm batın ön duvarı defektleri için ortalama %52'ye varan belirleyicilik oranlarından söz edilmektedir (25). ASAFP değerleri her iki durumda da yüksek bulunmaktadır (20).

Konjenital Gastrointestinal Atreziler

Seppala tarafından konjenital özefagus atrezisinde MSAFP seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir. Bu yükselmenin nedeni amniyotik sıvının fetus barsakları yoluyla portal dolaşıma geçmesinin ve bu yolla karaciğerde yıkımının ellenmesine bağlı olduğu, belki de bu olgularda birlikte bulunan karaciğer yetmezliğinin de yardımcı bir faktör olabileceği düşünülmektedir (27). Pilor, duodenum ve ince barsak seviyeli atrezilerde de aynı mekanizma ile ASAFP ve dolayısıyla MSAFP'nin arttığı düşünülmektedir (20,37).

Konjenital Nefroz

Fetusun belirgin bir anomali göstermediği bazı durumlarda ASAFP'nin diğer patolojik durumların aksine gebeliğin ilk aylarından itibaren arttığı ilk kez Kjessler tarafından tespit edilmiş ve bu fetusların konjenital nefroza sahip olduğu bildirilmiştir (13,20,28). Finlandiya'da sık rastlanan ve bir çeşit fetal nefrotik sendrom olarak tanımlanan otozomal ressesif geçişli Fin tipi konjenital nefroz 2600 doğumda bir görülür.

Erken çocukluk çağında hemen daima fatal olarak seyreder. Proksimal tubuluslarda mikrokistik dilatasyon ve buna bağlı olarak ortaya çıkan proteinüri sonucunda normalin üç katına kadar ulaşan ASAFP yüksekliği görülebilir(20). Buna bağlı olarak da MSAFP düzeyinin de yükseldiği, Finlandiya'da NTD'lerinden daha sık görülen bu klinik tablonun MSAFP taramasıyla prenatal tanısı %90 oranında koyulabilmektedir. Nitekim MSAFP tarama testi bu ülkede NTD'inden çok konjenital nefroz taraması için kullanılmaktadır (35).

Triploidi

Plasentada mevcut kistik değişiklikler ve yapısal bozukluklar nedeliyle AFP maternal dolaşıma fazla geçmekte ve MSAFP düzeyi artmaktadır.

Triploidide eşlik eden bir NTD de olmadıkça ASAFP seviyesi normal ve amniyotik sıvı asetil kolin esteraz aktivitesi (ACHE) negatiftir. Jauniaux ve ark, 1990 yılında 20 MSAFP yükselmiş gebede yaptıkları çalışmada büyük oranda plasenta ve kordon anomalileri tespit etmiş ve bunların gebeliğin MSAFP taraması yapıldığı döneminde dikkatli bir ultrasonografik inceleme ile ortaya konabileceğini savunmuştur (27,32).

Bilateral Renal Agenezi, Oligohidroamniyon

Renal idrarın azaldığı/bulunmadığı durumlarda AFP amniyotik sıvıya süzülmemekte ve plasenta yolu ile geriye kaçtığı için MSAFP yükselmektedir (21). 1997 yılında yapılan bir çalışmada oligohidroamniyon durumunda ikinci trimesterde fetal zarlarda yapısal bozukluğun ortaya çıktığı ve buna bağlı olarak desiduaya amniyotik sıvının sızdığı ve buna paralel olarak da maternal dolaşımında AFP'nin yükseldiği vurgulanmaktadır (38).

İntrauterin fetus ölümü ve Fetal Distress

Seppela ve Rouslathi 1973 yılında yaptıkları bir çalışmada fetal distress ve ölüm olgularında MSAFP düzeylerinin en yüksek değer olan 500ng/ml'nin çok üzerine çıktığını ve bu artışın fetus ölümünden önce meydana geldiğini bildirmiştir. Fetal distresste, fetal karaciğerde AFP sentezinin arttığından söz edilmiş ve hatta distresse fetusların bu yolla %60'nın belirlenebileceği ileri sürülmüştür (23,25,32).

Rh İzoimmunizasyonu

Seppela ve Rouslathi, Rh ve ABO izoimmunizasyonu bulunan gebelerde hem ASAFP hem de MSAFP düzeylerinin yükseldiğini bulmuşlar ve bu artışı karaciğerde AFP sentezi yapan hepatositlerin diferansiasyonunun gecikmesine bağlamışlardır. 2007 yılında yapılan bir çalışma da bunu desteklemektedir (26).

Abortus İmmineans ve İncipiens

Seppela ve Rouslathi yaptıkları bir çalışmada 13.GH'da düşük tehtidi bulunan gebelerde %83 oranında MSAFP'nin yükseldiğini tespit etmişler ve bunu fetomaternal kanamaya bağlamışlardır. Fetusun mevcut olmadığı gebelerde, mol hidatiform ve koryokarsinom olgularında MSAFP düzeylerinin normal ya da normalden düşük olduğunu belirterek bu gibi obstetrik olgularda ayırıcı tanıda MSAFP düzeylerinin kullanılabileceğini göstermişlerdir (31).

Turner Sendromu

Sutherland, Turner sendromlu fetus taşıyan gebelerde ASAFP düzeylerinin normal sınırlarda olduğunu ancak bu fetusların servikal poş sıvılarında AFP miktarının fazla olduğunu, bazı olgularda amniyotik sıvıda AFP'nin fazla bulunmasına amniyosentez sırasında trokarın yanlışlıkla servikal poşa rastlayarak buradaki sıvının da aspire edilmesinin sebep olduğu bildirilmiştir (16). Seller ve Hunter ise servikal poş sıvısı olmadığı ve saf amniyotik sıvı olduğu kesin olan örneklerle yaptıkları çalışmada amniyotik sıvıda da AFP'nin yükseldiğini ve bu yükselmeye AFP'nin miktarda fazla bulunduğu servikal poş membranından transüstasyon yolu ile amniyotik sıvıya geçmesinin neden olduğu ileri sürülmüştür (22,28,39).

Maternal hepatit/ hepatoma ve hepatosellüler karsinomda maternal karaciğerde AFP yapımı artmakta böylece MSAFP 100 MoM gibi çok yüksek değerlere ulaşabilmektedir (25). Tespit edilen yüksek MSAFP düzeyleri karaciğerde AFP'nin sentez edildiği hepatositlerin dejenerasyonuna, diferansiasyonunun gecikmesi ya da olmamasına bağlanmaktadır (30). Ataksi telenjektazi ve kistik fibroz olgularında da benzer patogeneze ile MSAFP'nin yükseldiği bildirilmiştir (28). Gastrointestinal sistem tümörlerindeki MSAFP artışı ise yalnızca karaciğer metastazlarına değil aynı zamanda bizzat gastrointestinal sistemdeki primer tümör dokusunda fazla miktardaki AFP sentezine bağlanmaktadır (19,21).

Fetal sitomegalovirüs, parvovirüs enfeksiyonlarında koryon villuslarında enfeksiyonla birlikte plasenta yapısı bozulmakta bu da plasenta yolu ile olan AFP geçişini arttırarak MSAFP düzeylerini yükseltmektedir (27).

MSAFP'nin kalıtsal olarak da bazı kadınlarda yüksek seyrettiği bildirilmiştir. MSAFP'nin 3.6 MoM'a kadar yükselebildiği bu durumlarda ASAFP normal sınırlardadır. Bu olgularda sağlıklı bir çocuk doğduğu ve gerek bu çocukta gerekse de ailenin diğer bazı üyelerinde MSAFP düzeylerinin yüksek olabildiği bildirilmiştir (19).

MSAFP – Down Sendromu

İlk kez Merkatz ve ark., 1984 yılında Down Sendromlu gebeliklerde ikinci trimesterde bakılan MSAFP değerlerinin normalden daha düşük olduğunu ileri sürmüştür

(36). Daha sonra Wald ve Cuckle da bunu doğrulamış ve normal populasyon ortalaması 1.0 MoM kabul edilecek olursa, Down Sendromlu gebeliklerde ikinci trimester MSAFP değerinin ortalama 0.75 MoM olduğu sonucuna varmıştır. Down Sendromlu fetuslarda karaciğerde AFP yetersiz oranda sentezlenmekte, buna bağlı olarak da FSAFP, ASAFP, MSAFP düşük bulunmaktadır. Başka bir grup araştırmacı ise karaciğerde yapımında azalma olmadığını, bozulmuş böbrek fonksiyonları ve bozulmuş transplasenter geçişin düşük MSAFP seviyelerine yol açtığını ileri sürmüştür (40).

SEBEBİ AÇIKLANAMAYAN MSAFP YÜKSEKLİĞİ ve SONUÇLARI

Yapılan çeşitli çalışmalarda NTD olmamasına rağmen MSAFP'nin >2.8 MoM olduğu gebeliklerde fetal kayıp riskinin 6.4-10 kat arttığı ileri sürülmüştür (25). Bunun yanında ikinci trimesterde MSAFP değerinin >2.5 - 3.0 MoM olduğu olgularda düşük doğum ağırlıklı (<2500 gr) çocuk doğurma riskinin 4-5 kat arttığı bildirilmiştir (1,34,39,54). Milunsky ve ark., 13486 ikinci trimester tekiz gebeliğinden MSAFP 2.5 MoM'un üzerinde olan grupta; NTD rölatif riskini 224 olarak belirlerken, diğer major konjenital defektler için 4.7, düşük doğum ağırlığı için 4, fetal kayıp için 8.1, neonatal kayıp için 4.7, yenidoğan komplikasyonları için 3.6, oligohidroamnios için 3.4, abruptio plasenta için 3 ve preeklampsi için 2.3 olarak saptamışlardır (16,31,33).

Brock ve ark., 4224 gebeden oluşan serilerinde ikinci trimester MSAFP 2.3 MoM'un üstünde olan gebelerin %11'nin 2500 gr altında çocuk doğurduklarını tespit etmiştir (1,25).

Wald ve arkadaşları ise 3114 gebeyi incelemiş ve bunlar arasında 94 gebenin MSAFP düzeyinin 3 MoM'un üzerinde bulunduğunun, bu gebelerin de çocuklarının doğum ağırlıklarının normal MSAFP düzeyinde olan gebelerin çocuklarına kıyasla 375gr düşük olduğu bildirilmiştir. MSAFP değeri 3 MoM'dan yüksek olan çalışma grubunda düşük doğum ağırlıklı çocuk doğurma oranını %24, prematüre oranını ise %15 olarak bulmuşlar. Bu oranları kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı oranda olduğunu göstermişlerdir (1,34,37). Burton ve arkadaşları ise kendi populasyonlarında 15049 gebenin 350'sinde ikinci trimesterde artmış MSAFP ile karşılaşmış ve bu grupta fetal kayıp oranını %2.1; kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksek bulmuştur (41).

Waller ve ark., MSAFP'nin 4.0 Mom'un üstünde olduğu ikiz gebeliklerde perinatal mortalite oranlarını yüksek olduğundan ve MSAFP düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da negatif bir korelasyon ($r = -0.12$) bulunduğundan söz etmektedir (42). Benzer sonuçlar Wald ve arkadaşları tarafından da yinelenmiştir (22).

15.-23. GH arasında ikiz gebelikte yapılan bir çalışmada, MSAFP düzeyi aynı gebelik haftasındaki tekiz gebeliklerin medyan değerinden düşük ya da 2 katı olan olgularda doğum ağırlığının düşük olduğunun, bunlardan MSAFP 1.0 MoM altındaki grupta gelişme geriliği, 2.0 MoM üstünde olan grupta ise prematür doğum oranlarının yüksek olduğunu tespit etmiştir(25). Bir başka çalışmada 138 ikiz gebelikte tekiz gebeliklerle kıyaslandığında medyan MSAFP değerinin 2.5 MoM olduğunu, özellikle 4.0 MoM üstünde fetal/ neonatal ölüm, prematürite oranlarının arttığını ve doğum ağırlığı ile MSAFP düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon bulunduğunu bildirilmektedir (28,31,43). Chitayat ve ark.'nın takip ettiği, MSAFP, ASAFP, ASACHE değerleri normalden yüksek olan bir tekiz gebelik sağlıklı bir şekilde sonuçlanmış, daha sonra plasentanın patolojik incelemesinde fetus papyraceus halini almış bir ikiz eşinin varlığı saptanmış, bu nedenle sebebi açıklanamayan AFP yüksekliğinde ileri düzeyde bir ultrasonografik incelemenin yapılması gerektiğini öne sürmüştür (19,28,43).

Towner ve ark., MShCG düzeyi 2.0 MoM ve üzerinde olan 344 gebeyi dahil ettikleri çalışmalarında, artmış olan MSHCG düzeylerini preterm doğum ve preeklampsisi ile ilişkili bulmuşlar ve MShCG'nin 3 MoM ve üzerinde olduğu gebelerdeki erken başlangıçlı preeklampsinin preterm doğumların çoğunun sebebi olduğunu bildirmişlerdir (12).

Chandra ve ark., 15793 hastayı inceledikleri bir çalışmada hem AFP hem de hCG değerlerinin yüksek olduğu gebeliklerdeki kötü feto- maternal sonuçların AFP ya da hCG'den birinin yüksek olduğu gebeliklere oranla daha ağır olduğunu bulmuşlardır. AFP ve hCG değerleri yüksek olan hastalar IUGG ve fetal ölüm riskiyle karşı karşıyadır. Bu gebeliklerde sürviyi arttırmak için umblikal arter doppleri yaralı olabilir çünkü anormal umblikal arter dalga formları plasental disfonksiyonu yansıtmaktadır.

Ayrıca açıklanamayan AFP ve /veya hCG yüksekliği olan gebelerdeki artmış preterm doğum ve preterm membran rüptürü oranlarının antenatal yakın takibin bir sonucu olabileceğini bildirmişlerdir (44).

Odibo ve ark., 255 tekiz ve IUGG ile komplike olmuş gebeliği randomize seçilmiş 1785 IUGG olmayan gebelikle karşılaştırdıkları bir çalışmada AFP ve hCG'nin yükseldiği ve UE3 değerlerinin düştüğü gebelikler IUGG ile ilişkili bulunmuştur. Multiple marker screening testte her üç değerinde de anormal olduğu durumlarda IUGG için spesifite %99'a yükselmektedir (45).

Benn ve ark., 15-21. gebelik haftaları arasındaki 25438 kadını inceledikleri bir çalışmada artmış HCG seviyelerini preterm doğum; özellikle 34. G.H.'dan erken olan doğumlar ve SGA ile ilişkili bulmuşlardır (46).

Yukarıda sözü edilen tüm kötü obstetrik sonuçları belirli oranda belirleyebilen MSAFP artışlarının ancak ikinci trimesterde değer taşıdığı, üçüncü trimesterde ise hiçbir belirleyiciliği olmadığı yayınlanmaktadır (28).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, ikinci trimesterde bakılacak olan maternal serum- plasenta alkalen fosfataz düzeylerinin de 2.0 MoM üzerinde olduğunda düşük doğum ağırlığını %43 oranında belirleyebileceğinden söz edilmektedir (25).

MSAFP Değerini Etkileyen Biyolojik Faktörler

MSAFP değerlerinin gebe kadın popülasyonundaki dağılımı birçok faktör tarafından etkilenmektedir. Wald ve ark., değerlerdeki değişikliğin %50'sinin gebeliklerin kendisindeki farklardan, %17'sinin MSAFP'in gebelikteki dalgalanmasından, %14'ünün de ölçüm hatalarından kaynaklandığını, kalan %18'in yarısının gebelik yaşı tayinindeki hatalardan, diğer yarısının ise maternal ağırlık, ırk ve diabetik durumu gibi faktörlerden kaynaklandığını bildirmişlerdir (47).

Gebelik Yaşı

Gebelik yaşı tayininin doğru yapılmasının ve de gebelik yaşı tayininde kullanılan metodunun MSAFP taramasında büyük önemi vardır. Optimal tarama zamanı 16 ve 18. gebelik haftalarıdır ve tarama 15. ve 20. gebelik haftaları arasında sınırlı tutulmalıdır.

Gebelik yaşı tayini için en sık hastanın bildirdiği son adet tarihi (SAT) ya da fetusun ultrasonografik ölçümü kullanılır. Ultrason ölçümü için genellikle ilk trimester, özellikle 7.haftanın başında CRL(crown-to-rump length, baş-popo mesafesi) ve ikinci trimester BPD(biparietal diameter, biparietal çap), femur uzunluğu kullanılabilir. Ancak yapılan çalışmalarda gebe kadınların bildirdiği SAT'nin %40 oranında yanlış olabileceği ve sonuçların yanıltıcı olmaması için ultrasonografik ölçümlerin daha değerli olduğu bildirilmiştir (48).

Maternal Ağırlık

MSAFP konsantrasyonları ile maternal ağırlık arasında negatif korelasyon vardır. Maternal ağırlık arttıkça maternal plazma miktarı ve dolayısıyla dilüsyon etkisi artmakta böylece MSAFP düzeyi düşmektedir (16). Bu nedenle maternal ağırlığın etkisini ortadan kaldıran formüller geliştirilmiştir.

MSAFP Taramasında Kullanılan Materyal Ağırlık Ayarlama Formülleri:

“Beklenen MSAFP-MoM = exp [0.47679- 0.00358 x (maternal ağırlık (kg))] Wald ve ark.

MSAFP(ng/ml) = exp [0.8095 + 0.16888 x (gebelik haftası) – 0.00349 x (maternal ağırlık (kg))] Johnson ve ark.

Log [“Beklenen MSAFP- MoM”] = 0.2658- 0.00188 x (maternal ağırlık (pound)) Knight ve ark.

MSAFP- MoM = (maternal ağırlık (pound) /135) x gözlenen MSAFP – MoM Kazazian ve ark.

Haddow ve ark., 1644 gebede ikinci trimester MSAFP değerlerine bakmışlar ve 110-170 pound arasında herhangi bir ayarlamaya gerek duymamışlar, bunun altındaki ve üstündeki değerlerde medyan MSAFP değerinin 2 katını alarak ayarlamalarını yapmışlardır (49).

Wald ve arkadaşları ise 902 gebenin ağırlığını dikkate alarak regresyon yapmışlar ve maternal ağırlık ayarlaması için formül geliştirilmiştir (22).

Johnson ve ark ise gebelik haftası, maternal ağırlık ve maternal ırkı göz önüne alan formül geliştirmiş ve gebenin ölçülen MSAFP değerinin, formülden bulunan “beklenen

MSAFP” değerine bölünerek bulunacak MoM değerinin kullanılması gerektiğinin sonucuna varmışlardır (31).

Burton ve ark., geliştirdikleri formülün kullanılmasıyla, MSAFP taraması sonucu yüksek riskli kabul edilip ileri tetkik yapılması gereken gebe oranının %4.1’den %3.4’e düştüğünü vurgulamışlardır (50).

Haddow ve ark., yaptıkları çalışmada NTD’li grup ile kontrol grubu arasında maternal ağırlık farkı olmadığını bildirirken (51). Wald ve Marci NTD’li fetus taşıyan annelerin 1.6 – 2.7 kg daha hafif olduğunu, böylece kendiliğinden MSAFP değerinin yüksek çıkacağını, bu değerlere ağırlık ayarlaması yapıldığında ise testin hassasiyetinin bozulabileceğini ileri sürmüşlerdir (22,52,53). Ancak daha sonra yapılan tüm alışmalar MSAFP üzerinde maternal ağırlık ayarlaması yapılmasının NTD yakalama oranlarını arttırıp, yanlış pozitiflik oranlarını azalttığını göstermiştir.

Maternal ağırlığın bu etkisi Down Sendromu taramasında da önem kazanmaktadır (21). Bogart ve ark., MSHCG düzeylerinin de maternal ağırlıkla negatif korelasyon gösterdiğini, bu nedenle Down Sendromu taramasında MSHCG değerlerine de ağırlık ayarlaması yapılması gerektiğini vurgulamaktadır.

Maternal Irk

Sebebi bilinmemekle birlikte siyah ırkta normal gebeliklerde ikinci trimester MSAFP değerleri her gebelik haftası için %51-22 oranında daha yüksektir. Bunun yanında açık NTD siyah ırkta %50’lere varan oranda daha az görülür (24,28). Johnson’un yaptığı bir çalışmada ise NTD’li fetus taşıyan siyah gebelerde medyan MSAFP değerinin 4.37MoM, beyaz gebelerde ise 3.10 MoM olduğu gösterilmiş ve ırk faktörünün NTD taramasında mutlaka dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır (22). Bu alışma öncesinde siyahlardaki NTD eşik değeri 2.9 Mom olarak kabul edilmekte idi (54). Giridi ve ark., ise Down Sendromu taramasında gerek MSAFP gerekse MSHCG değerlerinin beyazlara nazaran siyahlarda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (21). Ayrıca beyaz ırka kıyasla özellikle Hintlilerde MSAFP düzeylerinin %6 oranında daha düşük olduğu, bu nedenle NTD eşik değerinin tekiz gebeliklerde 2.5 MoM yerine 2.4 MoM alınması gerektiğinden söz edilmektedir (43).

Çoğul Gebelik

İkiz gebeliklerde, tekiz gebeliklere kıyasla NTD 2.28 kat, Down Sendromu 1.18 kat daha fazla görülmektedir. Bu nedenle çoğul gebeliklerde “tarama testleri” daha da önem kazanmaktadır. AFP bir fetal ürün olduğundan çoğul gebeliklerde artmaktadır. Normal ikiz gebeliklerde MSAFP medyan değerleri tekiz gebeliklerin iki katı yani 2.0 MoM civarındadır (54). Tekiz gebeliklerde MSAFP üst sınırı 2.5 MoM kabul edilirken ikiz gebeliklerde 4.5-5.0 MoM olarak kabul edilmektedir ve fetus sayısı arttıkça MSAFP üst sınırının da bu oranda arttırılması gerektiği ileri sürülmektedir. Cuckle ve ark., 46 ikiz NTD olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada normal ikizlerde medyan MSAFP değerini 1.90 MoM, anensefali bulunan ikizlerin annelerinde 7.50 MoM, açık spina bifida bulunan ikizlerin annelerinde ise 4.40 MoM bulmuşlardır.

İkiz gebeliklerde, ikizlerden birinin anormal oluşu halinde hem MSAFP yükselecek hem de artmış olan AFP, amniyotik zardan difüzyon ile geçebileceğinden normal olan tarafta da ASAFP artacağı kabul edilmektedir (21,23).

Nebioli ve ark., ise normal ikiz gebeliklerde MSHCG değerlerinin 1.84- 2.41 MoM arasında değiştiğini bildirmektedir (55).

Diabetes Mellitus

İnsüline bağımlı diabeti bulunan kadınlarda her gebelik haftasında MSAFP değerleri normale göre %20 – 40 oranında daha düşük bulunmaktadır (22,24,56). Bundan fetal karaciğerdeki gelişim yetersizliği ve plasental geçişin bozulması sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle diabetik annelerde NTD eşik değerinin 2.5MoM yerine 1.7 MoM olarak alınması gerektiği bildirilmektedir (28). Aynı zamanda bu gebelerde açık NTD insidansı da yaklaşık 10 kat daha fazladır (24,28). Martin ve ark., 93 insüline bağımlı diabetik gebede, MSAFP değerlerinin HbA1c değerleriyle negatif korelasyon gösterdiğini, bu gebelerde MSAFP medyan değerlerinin 0.8 MoM’a indiğini ve bunun özellikle HbA1c düzeyleri >9.6’nın üzerinde olan olgularda görüldüğünü bildirmektedir (24). Nitekim gestasyonel diabette MSAFP medyan değerlerinde herhangi bir değişiklik gösterilememiştir (23,25). Grene ve Benacerraf ise diabetik gebelerdeki major kongenital

malformasyonların tanısında , ikinci trimester MSAFP taramasının yerinin tartışılır olduğunu, bunun yerine ultrasonografik incelemenin yapılması gerektiğini vurgulamaktadır (27).

Sigara

Danimarka’da yapılan bir çalışmada, sigara içen gebelerde 16. haftada MSAFP düzeylerinin anlamlı oranda yüksek bulunduğu ileri sürülmüştür (56). Cuckle ve ark., yaptıkları bir çalışmada, sigara içilmesinin gerek normal gerekse Down Sendromlu fetus taşıyan annelerde medyan MSAFP düzeylerinde istatistik açıdan anlamlı belirgin bir artışa, MSHCG ve MSUE3 düzeylerinde ise azalışa neden olduğunu tespit etmiştir (57).

Fetal Seks

Erkek çocuk taşıyan annelerde ikinci trimester MSAFP düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir.

Nikotin, oral kontraseptif, analjezikler ve tiroid hormonları gibi çeşitli etkenlerle yapılan bir çalışma sonucunda, bunlardan yalnızca nikotin düzeylerinin MSAFP seviyelerine etkin olduğu gösterilmiştir (29).

HCG (HUMAN KORYONİK GONADOTROPİN)

Gonadotropinler, protein yüzeylerine bağlanma bölgeleri içeren glikoproteinlerdir. hCG , molekül ağırlığı 39.500 dalton olan bir glikoprotein olup birbirine kovalen olmayan bisülfid bağlarla bağlı ya da ayrı bulunabilen farklı iki alt birimden oluşmaktadır; alfa ve beta alt birimleri.Beta alt birimi için altı farklı gen kodu bulunurken, alfa alt birimini kodlayan yalnız bir gen bulunmaktadır. HCG sekresyonuna neden olan tüm faktörler bilinmemektedir, ancak siklik adenozin monofosfat (cAMP), prolaktin, kortikosteroidler ve gonadoliberin salınımını arttırırken poliaminler, östradiol ve progesteron salınımını inhibe eder. Hemen bütün insan dokuları hCG üretmektedir, ancak plasenta bu proteini glikozlayarak yarıömrünü uzatmaktadır (16,52).

hCG korpus luteumun devamını sağlamak için ovulasyonun 8. gününde LH'ın yerini almaktadır. 7. gebelik haftasına kadar bu görevi devam eder. Beklenen adet tarihinde maternal serum hCG düzeyi 100IU/Lt iken 70. gün maksimum seviyesi olan 100.000IU/Lt düzeyindedir. hCG yıkımı böbreklerden olmaktadır ve son yıkım ürünü beta cor hCG'dir. Down Sendromundan etkilenmiş gebeliklerde bu plasental spesifik ürün normalin iki katına kadar çıkabilmektedir. Bu artışın mekanizması tam olarak bilinmemektedir (58).

Serum hCG ve Down Sendromu arasındaki ilişki tamamı ile total hCG ölçümü ile ilgilidir. Serbest beta altbiriminin eklenmesi veya eklenmemesi herhangi bir değişiklik göstermemektedir, çünkü çok düşük düzeylerde (47).

Serbest alfa hCG seviyeleri de Down Sendromunda yükselmiştir ancak taramada genelde kullanılan bir marker değildir (59).

Anormal artmış hCG seviyeleri sitotrofoblastların azalmış oksijenasyonuna bağlı gelişen azalmış plasental perfüzyon sebebiyle görülebilmektedir (7).

Bu hipoksinin tetiklediği sitotrofoblast proliferasyonu histolojik çalışmalarda da gösterilmiştir (60).

PREEKLAMPSİ

Preeklamps, ülkemizde ve dünyanın birçok yerinde perinatal ve maternal morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir (61,62). Fetal komplikasyonlar arasında intrauterin gelişme geriliği, prematür doğum, perinatal asfiksi sayılabilir. Bazı çalışmalarda preeklampsinin, neonatal tiroid fonksiyonlarına olumsuz etkileri bildirilmiştir (63). Maternal komplikasyonlar plasenta dekolman, intrakraniyal kanama, karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliğinden ölüme kadar değişebilir (64).

Uzun yıllardır yapılan birçok klinik, biyofiziksel ve biyokimyasal çalışmalara rağmen preeklampsinin etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bu sebeple, preeklampsinin etkin bir tedavisi yoktur ve doğumun indüklenmesi tek tedavi seçeneğidir(65). Bununla birlikte hastaların klinik bulguları ortaya çıkmadan tedavi etmeye yönelik pek çok çalışma da mevcuttur(66).

Gebelikte ortaya çıkan hipertansiyona, ödem ve proteinüri eklenirse bu duruma “preeklampsi” adı verilir.

Hipertansiyon; gebelik öncesi veya ilk trimesterdeki kan basıncına göre sistolik basıncın 30 mm Hg, diastolik basıncın ise 15 mm Hg’den fazla yükselmesi veya en az 6 saat ara ile iki defa yapılan ölçümlerde kan basıncının 140/90 mm Hg veya üzerinde olması durumudur.

Bazen preeklampsi tablosuna tonik-klonik tarzda konvulziyonlar eklenir ve bu tabloya “Eklampsi” adı verilir. Bazen de hipertansiyon, annede varolan hipertansif hastalıklara veya predispozan faktörlere sekonder olarak ortaya çıkabilir. Bu durum “süperempoze preeklampsi” olarak tanımlanır.

Preeklampsiye neden olabileceği belirtilen diğer risk faktörleri olarak şunlar belirtilmektedir: Triploidi, erkek fetus, sakrokoksigeal teratom, hipertiroidizm, bariyer kontrasepsiyon yöntemleri, yardımcı üreme teknikleri, idrar yolları enfeksiyonları, hiperemesis, epilepsi, migren(67). Bunların preeklampsi ile birlikteliği tam olarak kanıtlanmamıştır.

ETYOLOJİK FAKTÖRLER

Plasentasyonda Yetersizlik: Normal gebelikte yuvalanma, trofoblastların desiduaı derinlemesine istilasıyla başlar. Trofoblastlar desidua basalis ve myometriumun 1/3 üne dek inerler. 100-150 spiral arterin lümenlerini istila ederek, bu arterlerin endotellerini, elastik doku elementlerini, düz kas myofibrillerini tahrip eder. Böylece bu spiral arteriollerin vasomotor aktiviteleri ortadan kalkar. Pasif, reaksiyonsuz, tonositesini yitirmiş spiral arterler anne kanının plasenta intervillöz aralıklarına geçişinin engelsiz ve rahat olmasını sağlarlar.

Preeklampside plasental hipoperfüzyon nedeniyle, komplike olmayan gebeliklere kıyasla çok büyük oranda plasental infarktüse rastlanır. Perinükleer hücre infiltrasyonu ve yağ içeren makrofajların birikimine bağlı olarak plasentada akut ateros da gelişir. Spiral arterlerin endotel bozukluğu nedeniyle, hasarlı arter duvarına plazma bileşikleri infiltre olur ve vazospazm ile fibrinoid nekroza neden olur. Daha sonra da maternal sirkülasyona

sitotoksik maddeler salınarak;vasküler reaktivite ve beraberinde yoğun olarak trombosit agregasyonu artırılır.

Hipoperfüzyonun nedenleri:

1. Vazospazm ve aşırı vasküler reaktivite (Damar endotel hücre diafonksiyonu)
2. Prostaglandin üretim yetersizliği
3. Immunolojik uyum bozuklukları

Myometriumdaki arterlerin trofoblastlar tarafından invazyonunda problem olan gebeliklerde azalmış plasental akım ve bunun sonucunda preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği (IUGG) gözlenmektedir.

Preeklampsi etyolojisi hakkında yapılan yoğun çalışmalar sonucu kabul goren 4 tane hipotez mevcuttur.

I. Uteroplasental iskemi: Preeklampside normal gebeliğe göre uteroplasental kan akımında belirgin azalma gözlenmektedir ve fizyopatolojik değişikliklerin bu iskemi tarafından başlatıldığı ileri sürülmektedir(61,68). Plasental iskeminin bir sonucu olarak trofoblastların aşırı migrasyonu ve sınırın dışına çıkışı, muhtemelen bu endotelyal hücre disfonksiyonuna sebep olmaktadır.

II. Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve albuminin toksisite önleyici aktivitesi: Gebelikte artan enerji ihtiyacını karşılayabilmek için nonesterifiye yağ asitleri mobilize olur. Albumin konsantrasyonu düşük olan kadında adipoz dokudan fazladan nonesterifiye yağ asitlerinin karaciğere transportu albuminin antitoksik aktivitesini azaltır.

III.İmmün nedenler: Desidual lökositler ile sitotrofoblast hücreleri arasındaki etkileşim normal trofoblast invazyonu ve gelişimi için gereklidir. Bu immün maladaptasyon spiral arterlerin endovasküler sitotrofoblast hücreleri tarafından yüzeysel invazyonuna ve artmış desidual sitokinlerin, proteolitik enzimlerin ve serbest radikallerinin sebep olduğu endotelyal hücre disfonksiyonuna yol açar. Preeklampside görülen lezyonların nedeninin immünolojik olduğu ileri sürülmüştür(68,69). Preeklamptik ve eklamptik hastaların plasenta, böbrek, glomerül ve karaciğer Kuppfer hücrelerinde IgG ve C3'den oluşan immün kompleksler saptanmıştır(69). HLA-A ve HLA-B antijenleri için homozigot olan

gebelerde şiddetli preeklampsi daha sık görülmektedir. Anne ve fetus arasındaki artmış HLA (human lökosit antijeni) uyumsuzluğu ve azalmış immun cevap sorumludur (68).

IV.Genetik yatkınlık: Preeklampsi ve eklampsinin gelişimi bir resesif gene veya tam olmayan penetransa sahip dominant bir gene bağlı olabilir. Penetrans fetal genotipe bağlı olabilir. Chesley , Cooper ve Liston hastalığın genetik temelini öne sürmüşlerdir. Bu araştırmacılar eklampsili kadınların kız çocuklarında gelinlerine göre daha yüksek risk saptamışlar ve resesif bir genden bahsetmişlerdir.Bununla birlikte multifaktoryel kalıtımın da göz ardı edilmemesi gerektiği belirtilmektedir (70).

PATOFİZYOLOJİ

Spiral arterlerdeki yüzeysel endovasküler sitotrofoblast invazyonu ve endotelial hücre disfonksiyonu, etyolojisinin halen bilinmemesinin yanında preeklampsinin iki anahtar mekanizması olarak belirtilmektedir(71).

Hastalık, plasental ve spiral arterlerin bozulmuş ekstravilloz trofoblast invazyonu ile başlar ve vasküler dilatasyonun olmaması, plasental perfüzyonun yeniden düzenlenmesinde başarısızlıkla sonuçlanır.Normal olarak, fetal trofoblastik hücreler bazal arterlerden yükselen, myometriumu uterusun desidual bölgesine kadar penetre eden spiral arterlerin endotelini, internal elastik laminasını, muskuloelastik media tabakasını işgal eder (72). Vasküler değişiklikler intervillöz aralıktan myometrium üçte birlik iç kısma kadar uzanır. Genellikle bu işlem 20 haftalık gestasyonda tamamlanır. Büyüyen fetusun ihtiyaçlarını karşılamak için elastik muskuler arterler çaplarını 4-6 kat arttırıp, yüksek akımlı düşük resistans sistemine geçerler. Preeklampside bu olaylar gerçekleşmez, meydana gelen patolojik durum “akut arteroz” olarak adlandırılır. Bunun yanı sıra, active olmuş trombositler, endotel proliferasyonuna neden olan, artmış ıř miktarlardaki trombosit kaynaklı büyüme faktörünü (PLGF) üretirler. Nötrofillerde, muhtemelen endotelin ile aktive olurlar ve lizozomal enzim elastazı serbest bırakırlar. Diğer anormallikler vazoaktif peptitlerin anormal yıkımına bağlı olarak, dolaşan prostasiklinin azalması ve tromboksan, endotelin-1 fibronektin ve trombomodulinin seviyelerinin artmasını içerir. Vasokonstriktörler ve vasodilatatörler arası dengesizlik

vazokonstruksiyon lehinedir.İnsülin düzeyleri artar ve insüline hücrel kalsiyum yanıtı değişir ki bunlar gebeliğin normal insülin rezistansının artmasına neden olur.

Trofoblast invazyonunda ve damar transformasyonundaki yetersizlikler, preeklampsi ve plasental kaynaklı intrauterine gelişme geriliğinin patofizyolojisinin altında yatan gerçektir(71,73). Fizyolojik vasküler transformasyonların eksikliği sonucu plasentanın her iki tarafında kardiyovasküler fonksiyonlar ciddi olarak etkilenir. Bunların çoğu doppler velosimetri ile saptanabilir. Hemodinamide kötüleşme, süregelen plasental yatak hasarı ve infarktı sonucu oluşur ki, bu hasar ve infarkt preeklampsi/IUGG için patognomonik gibi görünmektedir (74).

Human koryonik gonadotropin (hCG) seviyesi ağır preeklampsi olgularında normal gebelere göre yüksek, hafif preeklampsi hastalarında ise aynı olduğu daha önceki çalışmalarda görülmüştür(75). Daha sonra Said ve arkadaşları yaptıkları araştırmada normal gebeler ile karşılaştırıldığında preeklampitik gebelerde hCG değerini daha yüksek bulmuşlardır; hafif ve ağır preeklampsi arasında ise fark bulamamışlardır.

IUGG (İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ)

Normal fetusun büyümesi genetik potansiyeli ve çevresel faktörler (maternal faktörler ve plasenta) arasındaki etkileşimi yansıtmaktadır. Fetusun büyümesi birbiri ile örtüşen 3 dönemden meydana gelmektedir.İlk dönem hücrel hiperplazi dönemi olup gebeliğin ilk 16 haftasında meydana gelir. İkinci dönemde ise örtüşen hiperplazi-hipertrofi dönemidir ve 16- 32. haftalar arasında meydana gelmektedir. Üçüncü son dönem ise hücrel hipertrofi fazı olup 32. haftadan terme kadar devam eder (76).

IUGG; İntrauterin büyümenin kısıtlanması (geri kalması) terimi hem 2500 gramdan düşük doğum tartısı (LBW= low birth weight) olan bebekleri hem de gebelik haftasına göre 10. persantilin altında ağırlıkta (SGA= small for gestatinal age) kalanları tanımlamak için kullanılmaktadır. IUGG, fetal büyümenin kısıtlanmasına sebep olan fizyopatolojik bir olayı belirtmektedir. Bu bebekler gebelik haftasına göre normal ağırlıktaki bebeklerle karşılaştırıldıklarında morbidite ve mortalite daha yüksektir.

Simetrik fetal büyüme geriliği: tüm fetal organların etkilendiğine ve dolayısıyla erken hücrel hiperplazi döneminde etkilenme olduğuna işaret etmektedir. Genetik düzenleyici faktörler etkindir.

Asimetrik fetal büyüme geriliği: Fetus abdomen çevresinde daha fazla gerilik ile karakterizedir (Karaciğer boyutu ve cilt altı yağ dokusunda azlığa balı olarak). Fetal büyüme geriliği olan fetusların %70- 80 kadarını oluşturur. Asimetrik fetal büyümenin fetusun içinde bulunduğu zor koşullara bir adaptasyonu olduğu düşünülmektedir. Böylece kan akımı yönlendirilmekte, dolayısıyla büyüme – gelişme beyin, kalp, plasenta gibi vital organlarda devam edebilmektedir. Çevresel düzenleyici faktörler daha etkindir (77).

ETYOLOJİ

Feto- plasenter nedenler

-İntrauterin Enfeksiyonlar:

İnfeksiyöz ajanlar, fetal gelişimin erken safhasında etkili olup gelişimin hiperplazi evresini bozabilmektedir. Rubella ve sitomegalovirus başta olmak üzere herpes simpleks virus, toksoplazmozis, konjenital sfiliz ve diğer bakteriyel enfeksiyonlarda IUGG izlenmektedir.

- Genetik Faktörler:

Doğum kilosunu belirleyici olarak maternal genetik faktörlerin major rolü mevcuttur.

Pek çok kromozomal anomali IUGG'ne eşlik edebilir ancak yine de IUGG'li fetus görüldüğünde bir kromozomal defekt ile beraber olma şansı %10'dan azdır.

Trizomi 21 (Down Sendromu) 'li fetusların yaklaşık %20'si SGA grubuna dahil edilmektedir. Ortalama doğum ağırlıkları 2900 gramdır. Tipik anomaliler olan düodenal atrezi(%8) ve konjenital kalp hastalıkları(%50) nın IUGG ile birlikteliğinde trizomi 21 riski yüksektir.

Trizomi 18 (Edwards Sendromu)'de tipik olarak şiddetli simetrik IUGG'nin yanı sıra hidroamnios ve elde fleksiyon deformitesi (clenched hands) mevcuttur. Ortalama doğum ağırlıkları 2340 gramdır.

Trizomi 13 (Patau Sendromu) Orta hat defektleri özellikle holoprosensefali (%50) ve ek olarak kardiyak malformasyonlar, yarık damak ve dudakın eşlik ettiği multiple anomaliler sendromudur. Ortalama doğum ağırlıkları 2480 gramdır.

Triploidi, %70 oranında parsiyel mol hidatiform veya plasental hidropik dejenerasyon ile birlikte. Belirli bir konjenital anomali paterni yoktur. Ortalama doğum ağırlıkları 2500 gramdır.

Plasentaya Sınırlı Mozaizm (Confined Plasental Mosaicism = CPM): Karyotipik olarak normal bir fetusla birlikte plasentada anormal kromozomal bir hücre dizisinin bulunmasıdır. Terme kadar devam eden CPM olan gebelikler arasında IUGG, vakarın %35'inde görülmektedir.

Boy ve Yapı: 10. persantilde veya altında olan bir annenin doğuracağı bebeğin, daha uzun ve ağır bir annenin bebeğine nazaran konstitüsyonel SGA olma olasılığı daha yüksektir.

-Plasental anormallikler:

Plasental kitle kısmının değişimi, fetusa gelen substrat oranını etkilemektedir. Placenta sirkumvallata, parsiyel plasental dekolman, plasental infarktüsler veya hemanjiomlar fetal gelişimi etkileyebilmektedir. Anormal plasentasyonun bir bulgusu olarak değerlendirilebilen ve ikinci trimesterde AFP ve HCG yükselmesi şeklinde tespit edilen durumlarda IUGG gelişme riski yüksek olarak bulunabilir (10,78).

Çevresel etkenler

Yükseklik ile doğum ağırlığı arasında ters orantılı bir ilişki vardır. Lichy ve ark., Peru dağlarında 4370m yükseklikte yaşayanlardaki doğum ağırlığının deniz seviyesindekilere göre ortalama 250 gram (%11) daha düşük olduğunu bulmuşlardır.

Sigara kulanımı gelişmiş ülkelerde en sık IUGG nedenidir. Doğum kilosundaki azalma 150- 250 gramdır. Sigaranın olumsuz etkileri, adrenal bezlerden noradrenalin salgılanmasına yol açıp şiddetli vazokonstriksiyona neden olan nikotinden kaynaklanmaktadır.

Maternal faktörler

IUGG'de karşılaşılan en belirgin maternal risk faktörü önceki fetusun IUGG öyküsüdür.

Maternal yaş: 1974'te Johnstone ve İngiliz maternal yaşın ekstrem uçlarında olan annelerden doğan bebeklerde SGA/ IUGG relatif riskinin daha yüksek bulunduğunu bildirdiler.. Bu annelerde IUGG riskini arttıracı sistemik hastalıklar riski de yüksektir.

Parite: Nulliparite ve grand multiparlar daha sık SGA'lı bebek doğururlar. SGA relatif riski bu iki popülasyonda yer alan annelerdeki daha yüksek preeklampsi riski ile de korelasyon göstermektedir.

Kronik hastalıklar: Kronik hastalıklarla komplike olmuş gebeliklerde IUGG sıklıkla görülür. Kronik hipertansiyon, preeklampsi, diabetes mellitus nedenli vaskülopati gibi maternal vasküler hastalıklar bozulmuş fetal büyüme ile birliktedir.

Kronik hipertansiyonda risk direkt olarak diastolik kan basıncı düzeyleri ile ilişkilidir.

Kronik maternal hipoksi ile ilişkili durumlardan Eisenmenger kompleksi, Fallot tetralojisi, akciğer hastalıkları ve orak hücreli anemi gibi ciddi anemi sıklıkla IUGG ile alakalıdır. Sistemik Lupus Eritamatozusta da IUGG sıklıkla izlenir. Antifosfolipid Antikor Sendromunda (antikardiyolipin antikorları ve lupus antikoagülanı) hem arteriyel hem de venöz trombozlar görülür. Potansiyel komplikasyonlar arasında rekürren gebelik kaybı, preeklampsi, plasental yetmezlik, IUGG, aprupsiyo plasenta ve ölü doğum yer alır.

IUGG'de fetal distress ve metabolic asidoz gelişme riski belirgin olarak daha fazladır. Bu bebeklerde hipotermi, hipoglisemi gibi yenidoğan komplikasyonları çok daha sık görülmektedir. Serebral palsy görülme ihtimali de daha fazladır (79,80).

Bu nedenlerle IUGG'nin erken tanınması çok yararlıdır. IUGG'nin önlenmesi ya da tedavisinde etkili olabilecek bazı durumlar bildirilmiştir.

Gebelik esnasında sigara içilmemesinin pozitif etkisi gösterilmiştir. Diyet düzenlemesinin veya değişik madde suplementasyonunun faydalı olabileceği bildirilmiştir (81). Kalsiyum verilmesi, plasma volum genişleticilerinin verilmesi etkili bulunmuştur. Maternal oksijenasyonun IUGG'de pozitif etkisi bildirilmiştir (82). Heparin ve düşük doz aspirinin klinik uygulamalarda fayda sağladığı bildirilmiştir (82,83,84).

PLASENTAL KOMPLİKASYONLAR

PLASENTA İNFARKTLARI

Fox (85) komplikasyonsuz gebeliklerde vaktinde olan doğumların dörtte birinde, ağır hipertansiyon ile komplike olan gebeliklerin ise üçte ikisinde görüldüğünü bildirmiştir. Anneye ait dammar desteğinin, yani intervillöz dolaşımın tıkanmasına bağlı gelişir (86). Temel histopatolojik bulgular olarak trofoblastların fibrinoid dejenerasyonu, kalsifikasyon ve spiral arterlerin tıkanmasına bağlı iskemik infarktüs görülür. İki ortak etyolojik neden vardır:

- 1.Trofoblastın yaşlanmasına bağlı değişiklikler
- 2.Yetersiz uteroplental dolaşımın infarktüse neden olması

ABLASYO (DEKOLMAN) PLASENTA

Normal implante olan plasentanın zamanından önce kısmen ya da tamamen ayrılmasıdır. Gebeliklerin %0.5-2.5'ini komplike etmekte ve gerekli önlemler alınmadığı takdirde anne ve fetus mortalitesine neden olmaktadır (87).

En iyi bilinen risk faktörü annede yüksek tansiyon bulunmasıdır (88).

Ablasyo vakalarında plasental yatakta yapılan histopatolojik incelemeler vakaların çoğunda vasküler anormallikler olduğunu göstermektedir. Bunlardan en sık rastlanan uteroplental damarların transformasyon bozukluğu (%60), myometrial kanama nedeniyle damarların tıkanması(%33) ve desidua basalis içine kanamadır. Oluşan hematoma plasentanın ayrılmasına neden olmaktadır.

FETAL ÖLÜM

ACOG (American Collage of Obstetrics and Gynecologists) sadece 500 gramın üzerindeki fetusların intrauterine ölümünü fetal ölüm olarak tanımlamaktadır.

Perinatal Mortalite terimi ile 28. gebelik haftası veya daha büyük fetal ölümler ve 7 güne kadar olan infant ölümleri belirtilmektedir.

Fetal ölüm nedenleri maternal, fetal ya da plasenta kaynaklı olabilir:

Maternal nedenler:

Uzamış gebelik
Diyabetes mellitus
Enfeksiyonlar
Preeklampsi
Hemoglobinopatiler
İleri anne yaşı
Rh/rh uyumsuzluğu
Uterin rupture
Antifosfolipit sendromu
Hereditör trombofililer

Fetal nedenler:

Çoğul gebelikler
Konjenital anomaliler
Genetik anomaliler,
Enfeksiyonlar

Plasental nedenler:

Kordon problemleri
Plasental dekolman
Erken membrane rupture

Ani fetal ölümün daha çok terme yakın görüldüğü (ortalama 35 hafta), suboptimal gelişim gösteren fetusların ani fetal ölüm için riskli grubu oluşturduğu bildirilmiştir. IUGG bu nedenle ani fetal ölümler için ciddi bir risk faktörü olarak ele alınmalıdır (89).

MATERYAL VE METOD

Araştırma Temmuz 2007- Haziran 2008 tarihleri arasında S.B. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde rutin obstetrik bakımın bir bölümü olarak ikinci trimester tarama testi yaptıran gebelerde yapılan gözlemsel bir kohort çalışmasıdır. Tarama uygulanan tüm olgular tarama testi hakkında bilgilendirildi. Tarama testinde MSAFP ve hCG değerinin 2.0 multiples of median (MOM) üstünde ve altında olduğu toplam 705 olgu çalışmaya alındı. Çalışma hastane etik kurulu tarafından onaylandı (Onay tarihi: 03.07.2007).

Çalışmaya alınan gebelerin;

- SAT'a göre 16.- 19. G.H.'da olması
- USG'de Fetal Kalp Atımlarının pozitif olması
- Düşük tehtidi belirtileri (vaginal kanama, ağrı v.b.) olmaması
- Mevcut gebeliğinde malformasyona neden olabilecek ilaç, radyasyon maruziyeti gibi bir öyküsünün olmaması
- Daha önce gebeliğinde fetal anomalili bebek doğum öyküsünün olmaması
- 18-42 yaş arasında olması
- Doğumunu çalışmanın yapıldığı hastanede yapmış olması şartları arandı.

Çalışmaya Temmuz 2007- Haziran 2008 tarihleri arasında S.B. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gebe Polikliniğine başvuran 18-42 yaşları arasında 750 gebe ile başlandı. . 45 hastanın doğumu hastanemiz dışında gerçekleştiğinden çalışma dışı bırakıldılar.Mevcut gebeliğin yapılan USG ölçümü

ile SAT ile uyumlu olduğu teyit edildikten sonra AFP(ng/ml veya IU/ml), Beta hCG(mIU/ml), Östriol (ng/dl) laboratuvar değeri ölçüldü.

Hastanemiz laboratuvarında yapılan ölçümlerde; hCG, dilüsyon yapılarak, AFP ve UE3 ise „Immulate 1000“ cihazında serumdan çalışılarak hesaplandı. Her hasta için belirtilen gebelik haftası, anne yaşı, örnek alınma tarihi ve AFP, hCG, UE3 değeri PRİSCA yazılımı kullanılarak Medyan değeri hesaplandı. MoM(Multiple of Median) değeri AFP/hCG değeri, örnek alım tarihindeki gestasyonel haftanın karşılığı olan medyan değerine bölünerek hesaplandı.

MSAFP değerinin en az 2.0 MOM olan olgular nöral tüp defekti için pozitif test kabul edildi. Down sendromu riski en az 1/250 olan hastalar tarama testi pozitif kabul edildi ve invazif girişim seçeneği sunuldu. Maternal serum hCG değerinin 2.0 MOM dan fazla olduğu yükselmiş kabul edildi. MSAFP ve hCG değerinin 2.0 MOM dan yüksek olduğu tüm olgulara perinatoloji kliniğinde ayrıntılı ultrasonografi yapıldı.

Son adet tarihi yanlış olanlar, kromozomal ya da yapısal anomalisi saptananlar, çoğul gebelikler ve 20.G.H.’dan önce sonlanan gebelikler çalışma dışı bırakıldı.

Laboratuvar sonuçları temel alınarak, non stress testi ya da ultrasonografi gibi spesifik fetal izlem yöntemleri artırılarak obstetrik bakım değıştirilmedi. Antepartum testler ya da ek ultrasonografi obstetrik endikasyonlar dışında yapılmadı. Doğumdan sonra, hastaların bilgileri değeriendirildi.

Bu çalışmada araştırılması planlanan sonuçlar; Fetal ölüm, İntrauterin gelişme geriliği (İUGG), Ablasyo plasenta , Preeklampsi, Preterm doğum ve Neonatal ve perinatal morbiditeden oluştu.

Gebelik haftasına göre 10. Persantilin altında doğan bebekler SGA olarak kabul edildi. Gebeliğin hipertansif hastalığı gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi olarak ikiye bölündü. Gestasyonel hipertansiyon proteinüri ya da preeklampsinin diğer bulguları olmadan kan basıncını 140/90mmHg ya da daha fazla olması olarak tanımlandı. Preeklampsi proteinüri yoksa ağır preeklampsi belirti ve/veya bulguları ya da 1 + veya daha fazla proteinüri ve kan basıncının 140/90mmHg’den fazla olması olarak tanımlandı. 37. gebelik haftasından önce doğum preterm doğum olarak tanımlandı.

İstatistiksel analizler için MedCalc 10.0 programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Kolmogrov- Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare analizi, sürekli değişkenlerin analizinde normal dağılan değişkenler için student t testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann - Whitney U testi uygulandı. Bu analizler sırasında çalışma grupları MSAFP <2.0 ve ≥ 2.0 MOM, hCG <2.0 ve ≥ 2.0 MOM ve hem MSAFP hem de hCG'nin ≥ 2.0 MOM olduğu gruplar olmak üzere üç grupta incelendi. Preeklampsi, preterm doğum, İUGG, fetal ölüme hangi etkenin daha etkili olduğunu tespit etmek için lojistik regresyon analizi yapıldı. $P < 0.05$ olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Toplam 705 olgu çalışmaya alındı. 559 (%79.3) olguda hCG değeri <2.0 MOM, 146 (%20.7) olguda ≥ 2.0 MOM olarak bulundu. 669 (%94.9) olguda MSAFP değeri <2.0 MOM, 36 (%5.1) olguda ≥ 2.0 MOM olarak bulundu. Her iki analit değerinin de ≥ 2.0 MOM olduğu olgu sayısı 15 olarak bulundu.

MSAFP ve hCG değerlerine göre olguların demografik değerleri tablo 1 de gösterilmektedir. Olguların demografik özellikleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

TABLO 1. Olguların maternal özellikleri

Demografik Özellikler	hCG <2.0 MOM (n=559)	hCG ≥ 2.0 MOM (n=146)	P	MSAFP <2.0 MOM (n=669)	MSAFP ≥ 2.0 MOM (n=36)	P
Yaş	27.95 $\pm$ 5.19	27.86 $\pm$ 4.91	0.85	27.90 $\pm$ 5.12	28.55 $\pm$ 5.28	0.45
Gravida	2.30 $\pm$ 1.74	2.13 $\pm$ 1.24	0.25	2.28 $\pm$ 1.67	2.08 $\pm$ 1.22	0.48
Parite	0.87 $\pm$ 0.8	0.80 $\pm$ 0.8	0.44	0.86 $\pm$ 0.8	0.80 $\pm$ 0.9	0.71
Örnekleme sırasındaki gebelik haftası	17.08 $\pm$ 0.96	16.90 $\pm$ 0.82	0.16	17.06 $\pm$ 0.94	17.05 $\pm$ 0.82	0.94

Tablo 2 de analit değerlerine göre gebelik sonuçları görülmektedir. İUGG, oligohidroamnios, preeklampsi, preterm doğum, preterm eylem ve intra uterin fetal ölüm hCG ve MSAFP değerlerinin ≥ 2.0 MOM olduğu olgularda daha fazlaydı. Kromozom anomalisi, ablasyo plasenta hCG değerinin ≥ 2.0 MOM olan olgularda anlamı olarak daha fazla bulundu ($p= 0.017$; $p = 0.001$).

TABLO 2. Olgu gruplarına göre gebelik sonuçları.

	hCG <2.0 MOM (n=559)	hCG ≥ 2.0 MOM (n=146)	P	MSAFP <2.0 MOM (n=669)	MSAFP ≥ 2.0 MOM (n=36)	P
Gebelik Sonuçları						
Kromozom anomalisi	3 (%0.5)	4 (%2.7)	0.001	7 (%1)	0	0.537
Preeklampsi	9 (%1.6)	21 (%14.8)	<0.0001	20 (%3)	10 (%27.8)	<0.0001
Preterm doğum (<37 hafta)	13 (%1.3)	18 (%12.7)	<0.0001	25 (%3.8)	6 (%16.7)	<0.0001
İUGG	24 (%4.3)	44 (%31)	<0.0001	48 (%7.2)	20 (%55.6)	<0.0001
Oligohidroamnios	19 (%3.4)	17 (%12)	<0.0001	26 (%3.9)	10 (%27.8)	<0.0001
Fetal Ölüm	4 (%0.7)	12 (%8.5)	<0.0001	13 (%2)	3 (%8.3)	0.013
Erken membran rüptürü	13 (%2.3)	5 (%3.5)	0.425	18 (%2.7)	0	0.317
Ablasyo Plasenta	1 (%0.2)	4 (%2.8)	0.001	5 (%0.8)	0	0.601
Doğum Normal doğum	389 (%69.7)	89 (%62.2)	0.08	461 (%69.3)	17 (%47.2)	0.006
Sezaryen	169 (%30.3)	54 (37.8)		204(%30.7)	19 (%52.8)	

Tablo 3 de hCG ve MSAFP değerlerine göre yeni doğan sonuçları gösterilmiştir. MSAFP ve hCG değerlerinin 2.0 MOM'un üzerinde olduğu olgular anlamlı olarak daha kötü gebelik sonuçlarına sahipti.

TABLO 3. Analit değerlerine göre yeni doğan sonuçları

	hCG	hCG	P	MSAFP	MSAFP	P
Yeni doğan sonuçları	<2.0 MOM (n=559)	≥2.0 MOM (n=146)		<2.0 MOM (n=669)	≥2.0 MOM (n=36)	
Doğum kilosu	3364.38±524.6	2940.862.6	<0.0001	3312.79±590.5	2643.88±957.3	<0.0001
Doğumda gebelik haftası	38.98±1.94	37.48±4.04	<0.0001	38.77±2.38	36.86±4.73	<0.0001
1. dakika Apgar skoru	7.82±0.83	6.96±2.39	<0.0001	7.69±1.27	6.75±2.27	<0.0001
5. dakika Apgar skoru	8.86±0.88	7.99±2.68	<0.0001	8.72±1.40	7.91±2.50	0.001
Yeni doğan yoğun bakım ihtiyacı	9 (%1.6)	8 (%5.7)	0.005	11 (%1.7)	6 (%6.7)	<0.0001
Neonatal mortalite	2 (%0.4)	1 (%0.7)	0.560	2 (%0.3)	1 (%2.8)	0.002

Kötü gebelik sonuçlarına hangi belirtecin daha etkili olduğunu belirlemek için lojistik regresyon analizi uygulandı. Bu belirteçler ya da bağımsız değişkenler analit değerleri (hCG, AFP ve her iki değer de yüksek olması), ölçümün yapıldığı gebelik

haftası, yaş, gravida ve parite'den oluştu. Kötü sonuçlar tüm kategorilerde analiz edildi. Lojistik regresyon analizinin sonuçları tablo 4'de gösterilmektedir. Bu sonuçlara göre en önemli belirteçler izole hCG ve MSAFP yükseklikleri bulundu. Preeklamps riski izole hCG ve MSAFP yüksekliğinde anlamlı derecede artmıştı, ancak MSAFP artışında preeklamps riskinde artış daha fazla bulundu (OR = 13.83, $p<0.0001$; OR=22.81, $p<0.0001$). İzole hCG yüksekliği anlamlı oranda artmış ablasyo plasenta riski ile ilişkili bulundu (OR=16.66; $p=0.012$). İUGG riskinde artış izole MSAFP artışı ile daha fazla ilişkililiydi, ancak hCG değerlerindeki artıştan da etkilenmiş bulundu (OR=32.23, $p<0.0001$; OR=13.39, $p<0.0001$). Fetal ölüm riski izole hCG yüksekliği ile ilişkili bulundu (OR=16.34, $p<0.0001$). İzole MSAFP yüksekliği ile fetal ölüm arasında ilişki bulunsa da bu istatistiksel olarak anlamlılık değerine ulaşamadı (OR=9.62, $p=0.057$). Preterm doğum ile hem izole hCG hem de MSAFP yüksekliği arasında anlamlı ilişki bulundu, ancak bu ilişki hCG yüksekliğinde daha belirgindi (OR=7.13, $p<0.0001$; OR=8.63, $p=0.002$).

TABLO 4. Açıklanamayan artmış hCG ve/veya AFP düzeyleri ve kötü obstetrik sonuçlarının ilişkisi (OR, %95 GA).

Riskler	Artmış MSAFP	Artmış hCG	Artmış MSAFP+hCG
Preeklamps	22.81 (5.56-93.57)	13.83 (4.91-38.98)	0.22 (0.03-1.46)
Ablasyo plasenta	-	16.66 (1.81-153.27)	
İUGG	32.23 (11.66-89.07)	13.39 (6.90-25.98)	0.18 (0.03-0.88)
Fetal ölüm	9.62 (0.93-99.43)	16.34 (4.30-62.09)	0.19 (0.01-3.39)
Preterm doğum	8.63 (2.16-34.44)	7.13 (3.11-16.33)	0.23 (0.03-1.64)

İUGG = intrauterin gelişme geriliği; OR = odds ratio; GA = güven aralığı

TARTIŞMA

Prenatal biyokimyasal tarama testi programlarının gelişmesiyle, artmış MSAFP ve hCG değerlerinin kötü obstetrik sonuçlarla birlikteliğine dair yayınlar yayınlanmaya başlandı (90).

Konachuk ve ark., yaptıkları bir prospektif çalışmada, açıklanamayan MSAFP yüksekliği olan gebelerin %35'inde en az bir kötü obstetrik sonuç olduğunu bulmuşlardır (91).

Retrospektif çalışmalarda, inci trimesterde artmış hCG düzeylerinin artmış antenatal komplikasyonlarla ilişkili olduğu bulunmuştur (7,10,11).

Analitlerin açıklanamayan yüksekliğinde artmış olan kötü obstetrik sonuçların patofizyolojik mekanizmasının plasental malfonksiyonla ilişkisi üzerinde durulmuştur (92). Başka bir çalışmada da MSAFP'in artış mekanizması feto-maternal yüzey alanı hasarına bağlı olarak, AFP'nin maternal dolaşıma geçişinin artmasına bağlanmıştır (93).

Anormal artmış hCG seviyeleri sitotrofoblastların düşük oksijenasyonuna bağlı olarak azalmış plasental perfüzyonun sonucu olabilir. Bu hipoksinin indüklediği sitotrofoblast proliferasyonu histolojik çalışmalarda da gösterilmiştir (7).

Towner ve ark., MShCG düzeyi 2.0 MoM ve üzerinde olan 344 gebeyi dahil ettikleri çalışmalarında, artmış olan MShCG düzeylerini preterm doğum ve preeklampsi ile ilişkili bulmuşlar ve MShCG'nin 3 MoM ve üzerinde olduğu gebelerdeki erken başlangıçlı preeklampsinin preterm doğumların çoğunun sebebi olduğunu bildirmişlerdir (12).

Chandra ve ark., 15793 hastayı inceledikleri bir çalışmada hem AFP hem de hCG değerlerinin yüksek olduğu gebeliklerdeki kötü fetomaternal sonuçların AFP ya da hCG'den birinin yüksek olduğu gebeliklere oranla daha ağır olduğunu bulmuşlardır. AFP ve hCG değerleri yüksek olan hastalar IUGG ve fetal ölüm riskiyle karşı karşıyadır. Bu gebeliklerde sürviyi arttırmak için umbilikal arter doppleri yaralı olabilir çünkü anormal umbilikal arter dalga formları plasental disfonksiyonu yansıtmaktadır.

Ayrıca açıklanamayan AFP ve /veya hCG yüksekliği olan gebelerdeki artmış preterm doğum ve preterm membran rüptürü oranlarının antenatal yakın takibin bir sonucu olabileceğini bildirmişlerdir (44).

Odibo ve ark., 255 tekiz ve IUGG ile komplike olmuş gebeliği randomize seçilmiş 1785 IUGG olmayan gebeliklerle karşılaştırdıkları bir çalışmada AFP ve hCG'nin yükseldiği ve UE3 değerlerinin düştüğü gebelikler IUGG ile ilişkili bulunmuştur. Multiple marker screening testte her üç değerinde de anormal olduğu durumlarda IUGG için spesifite %99'a yükselmektedir (45).

Benn ve ark., 15-21. gebelik haftaları arasındaki 25438 kadını inceledikleri bir çalışmada artmış hCG seviyelerini preterm doğum; özellikle 34. G.H.'dan erken olan doğumlar ve SGA ile ilişkili bulmuşlardır (46).

Yaptığımız çalışmanın sonuçları, açıklanamayan artmış MSAFP ve/veya hCG seviyeleri ile artmış kötü fetomaternal sonuçları inceleyen daha önceki çalışmaları desteklemektedir. Çalışmamızda izole hCG yüksekliği anlamlı oranda artmış ablasyo plasenta riski ile ilişkili bulundu. Preeklampsisi riski izole hCG ve MSAFP yüksekliğinde anlamlı derecede artmıştı, ancak MSAFP artışında preeklampsisi riskinde artış daha fazla bulundu.). IUGG riskinde artış izole MSAFP artışı ile daha fazla ilişkiliydi, ancak hCG değerlerindeki artıştan da etkilenmiş bulundu. Fetal ölüm riski izole hCG yüksekliği ile ilişkili bulundu. Preterm doğum ile hem izole hCG hem de MSAFP yüksekliği arasında anlamlı ilişki bulundu, ancak bu ilişki hCG yüksekliğinde daha belirgindi. IUGG, oligohidroamnios, preeklampsisi, preterm doğum, preterm eylem ve intra uterin fetal ölüm hCG ve MSAFP değerlerinin her ikisinin de ≥ 2.0 MOM olduğu olgularda daha fazlaydı.

İkinci trimester tarama testinde açıklanamayan artmış MSAFP ve/veya hCG seviyeleri ile antepartum omplikasyonlar arasındaki ilişki görüldükten sonra 'Bu

gebeliklerdeki antenatal sürviyi arttırmak için neler yapılabilir?’ sorusu gündeme gelmiştir. Huerta- Enochian ve ark., yaptıkları bir retrospektif çalışmada açıklanamayan MSAFP seviyesi olan kadınlarda antenatal sürviyi arttırmak için erken ve sık yapılan takibin etkili olmadığını göstermiştir (94). Ancak bu sonuçlar diğer araştırmacıların biyofizik profil ve umbilikal arter dopplerini esas alarak yaptıkları ve fetal sürviyi arttırdığını bildirdikleri çalışmalar ile çelişmektedir (91,95). Anormal uterin arter dalga formları plasental disfonksiyonu yansıttığından umbilikal arter doppleri fetal sürviyi arttırmada özellikle IUGG ve fetal ölüm riski taşıyan gebeliklerde yararlı bir araçtır (96).

Açıklanamayan artmış MSAFP ve/ veya hCG tespit edilen gebelerde fetal iyilik halini değerlendirmeye ne kadar erken başlanacağı ve kimlere seri testlerin uygulanacağı da diğer sorulardır. Van Rjin ve ark., eğer bir fetal ölüm gerçekleşiyorsa, serum taraması negatif olan kadınlarda ortalama 28. gebelik haftasında, MSAFP ve hCG’nin artmış değerlerine sahip kadınlarda ortalama 20. gebelik haftasında olduğunu belirtmişlerdir (9). Chandra ve ark., yapılacak seri fetal takip testlerinin fetal sürviyi etkileyebilmesi için ikinci trimesterin sonlarında, olabildiğince erken başlanması gerektiğini bildirmiştir (44).

Çalışmamızın sonucu ikinci trimesterde açıklanamayan artmış MSAFP ve hCG seviyeleri kötü fetomaternal sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Hem MSAFP, hem de hCG seviyelerinin birlikte yükseldiği gebelikler, değerlerin tek tek yükseldiği gebeliklere göre daha erken ve daha ağır bir şekilde kötü obstetrik sonuçlarla komplike olmaktadır.

İkinci trimester tarama testinde kromozomal ya da yapısal bir anomali olmaksızın, gebelik yaşı tayini doğru yapılmış tekiz bir gebelikte karşılaşılan artmış MSAFP ve hCG düzeyleri olası kötü fetomaternal sonuçlar açısından uyarıcı olmalı, gerekli takibe erken dönemde başlanarak fetal sürviyi artırma yönünde çaba sarfedilmelidir.

Kötü fetomaternal sonuçların azaltılması için, fetal sürvinin arttırılmasına yönelik prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Amaç: İkinci trimester tarama testinde açıklanamayan alfa-fatoprotein (AFP) ve/veya Human Koryonik Gonadotropin (hCG) yüksekliğinin kötü fetomaternal sonuçlarla ilişkisinin değerlendirilmesi

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gebe Polikliniğine Temmuz 2007- Haziran 2008 tarihleri arasında başvurup ikili test uygulanan ve çalışma kriterlerine uyan 705 gebe çalışmaya alındı. Gebelik yaşı tayini yanlış olanlar, kromozomal ya da yapısal anomali saptananlar ve çoğul gebelikler çalışma dışı bırakıldı. Öncelikle çalışılan kötü obstetrik sonuçlar preeklampsi, ablasyo plasenta, intrauterine gelişme geriliği (İUGG), fetal ölüm, preterm doğum ve neonatal ve prenatal mortalite oldu. Regresyon analizinde Odd Ratio (OR) ve %95 Güven Aralığı (GA) yükselmiş MSAFP ve/ veya hCG için her bir sonuç için değerlendirildi.

Bulgular: MSAFP ve hCG değerine göre olguların demografik özellikleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Ablasyo plasenta dışında artmış MSAFP ya da hCG düzeyleri bağımsız olarak tüm kötü obstetrik sonuçlarla ilişkili bulundu. Ablasyo plasenta riski artmış hCG ile ilişkili bulundu. ($p=0.017$; $p=0.001$) Artmış preeklampsi riski (OR: 13.83, $p<0.0001$; OR:22.81, $p<0.0001$) ve İUGG riski (OR:13.39, $p<0.0001$; OR:32.23, $P<0.0001$) izole MSAFP yüksekliğinde izole hCG yüksekliğine göre anlamlı olarak fazla bulundu. Artmış preterm doğum (OR:7.12, $p<0.0001$; OR:8.63, $p=0.002$) ve fetal ölüm (OR:16.34, $p<0.0001$) riski izole hCG yüksekliğinde daha fazla idi. Tüm kötü obstetrik sonuçlar MSAFP ve hCG'nin birlikte yüksek olduğu gebelerde daha fazlaydı.

Sonuç: Açıklanamayan MSAFP ve/veya hCG yüksekliği preeklampsi, ablasyo plasenta, intrauterine gelişme geriliği (İUGG), fetal ölüm, preterm doğum ve neonatal ve prenatal mortalite gibi artmış gebelik komplikasyonları riski ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Serum tarama testi, alfa-fetoprotein, human koryonik gonadotropin, kötü obstetrik sonuçlar

SUMMARY

Objective: To determine the risks of adverse obstetric outcomes in pregnant women with unexplained elevations of maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) and/ or human chorionic gonadotropin (hCG)

Material and Methods: Seven hundred and five women who underwent second trimester serum screening between July 2007 and June 2008 and were delivered of an infant in İstanbul Bakırköy Maternity and Children Hospital. Patients with inaccurate dating, major structural anomalies or chromosomal abnormalities, multiple pregnancies were excluded. The primary outcomes studied were preeclampsia, abruptio placentae, fetal growth restriction, fetal death, preterm birth and neonatal and prenatal morbidity. Logistic regression, controlling for confounding factors was used to estimate Odd Ratio (OR) and 95% CI for elevated levels of MSAFP and/or hCG and each of the outcomes.

Results: There was no demographic difference for the MSAFP and hCG levels group of the patients. Except for abruptio placentae, unexplained elevated MSAFP or hCG levels were independently associated with all the outcomes. Increased risk of abruptio placentae was associated with elevated hCG levels.($p=0.017$; $p=0.001$) Increased risk of preeclampsia (OR: 13.83, $p<0.0001$; OR:22.81, $p<0.0001$) and intrauterine fetal growth restriction (OR:13.39, $p<0.0001$; OR:32.23, $P<0.0001$) were significantly higher in elevated MSAFP levels group. Increased risk of preterm birth(OR:7.12, $p<0.0001$; OR:8.63, $p=0.002$) and fetal death(OR:16.34, $p<0.0001$) were significantly higher in elevated hCG levels group. All adverse pregnancy outcomes were higher in elevations of both MSAFP and hCG group.

Conclusion: Unexplained elevated levels of MSAFP and/or hCG are associated with an increased risk of most pregnancy complications like preeclampsia, abruptio placentae, fetal growth restriction, fetal death, preterm birth and neonatal and prenatal morbidity.

Key Words: Serum screening, maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, adverse pregnancy outcome

KAYNAKLAR

- 1.Sayın, N.; Canda, M.; Ahmet, Nefize; Arda, Sezer; Süt, Necder; Varol, Füsün The association of triple-marker test results with adverse pregnancy outcomes in low-risk pregnancies with healthy newborns. Archives of Gynecology & Obstetrics, Jan2008; 277 :47-53
2. David K. James:high risk pregnancy: management options;2008; 157-190)
3. Wilkins HL. Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein: what is the appropriate follow-up? Curr Opin Obstet Gynecol 1998; 10: 469-74.
4. Wenstrom KD, Owen J, Boots L, DuBard MB. Elevated second trimester human chorionic gonadotrophin levels in association with poor pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1994;171:1038-41
5. Benn PA, Horne D, Briganti S, Rodis JF, Clive JM. Elevated second trimester maternal serum hCG alone or in combination with elevated alpha-fetoprotein. Obstet gynecol 1996;87:212-17
6. Milunsky A, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin D, Tsung YK, Jick H, et al. Predictive values, relative risks, and overall benefits of high and low maternal serum alpha-fetoprotein screening in singleton pregnancies: new epidemiologic data. Am J Obstet Gynecol 1989;161:291-7.
7. Lieppmam RE, Williams MA, Cheng EY, Resta R, Zingheim MN, Hickok DE, et al. An association between elevated levels of human chorionic gonadotrophin in the midtrimester and adverse pregnancy outcome. American Journal of Obstetrics & Gynecology 1993;168:1852-7

8. Katz VL, Chescheir NC, Cefalo RC. Unexplained elevations of maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45: 719-26.
9. van Rijn M, van der Schouw YT, Hagens AM, Visser GH, Christiaens GC. Adverse obstetric outcome in low- and high-risk pregnancies: predictive value of maternal serum screening. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 929-34.
10. Gonen R, Perez R, David M, Dar H, Merksamer R, Shart M. The association between unexplained second-trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 83-6.
11. Sorensen TK, Williams MA, Zingheim RW, Clement SJ, Hickok DE. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin and subsequent pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 834 – 8.
12. Towner D, Gandhi S, El Kady D. Obstetrics outcomes in women with elevated maternal serum human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1676-82.
13. Önderoğlu L.S., Kabukçu A.; Elevated second trimester human chorionic gonadotrophin level associated with adverse pregnancy outcome: *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, Volume 56, Issue 3, March 1997: 245- 49
14. Peter A Benn. Advances in prenatal screening for Down Syndrome: I. General principles and second trimester testing *Clinica Chimica Acta*, september 2002; 323:1-16
15. Antsaklis, A.; Papantoniou, N.; Esogitis, S.M.; Michalas, S.; Aravantinos, D. Pregnant women of 35 years of age or more: Maternal serum markers or amniocentesis? *Journal of Obstetrics & Gynecology* May 1999; 19: 253-56
16. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi* 2nd. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006 Ch:35 İkinci Trimester Fetal Anomali Tarama Testleri 399-410
17. Günel S.G, Tuncer S.Z *Kadın Hastalıkları ve Doğum Tanı ve Tedavi* Ankara: Pelikan Tıp, 2004: 22-23
18. Aubrey Milunsky. *Genetic Disorders and The Fetus*. 5th ed. London: The Johns Hopkins University Press Ch 22 Multimarker Maternal Serum Screening for Chromosomal Abnormalities, 2004: 795-99

19. Giridi,M.; McFarlane, J; Holding,S; Lindow,S.W. Maternal serum screening for Down Syndrom:are women's perceptions changing? BJOG:An International Journal of Obstetrics & Gynecology April 2007;114:458-61
- 20.Hjartardottir,H; Laeknabladid Biochemical antenatal screening for fetal abnormalities- alpha-fetoproteinMay 2001;87:427-29
21. Giridi,M.; McFarlane, J; Holding,S; Morgan,R.;Lindow,S.W. Uptake of invasive testing following a positive triple test for Down Syndrom. Are midwives different counsellors compared with obstetricians? Journal of Obstetrics & Gynecology 2007;27:148-49
22. Wald N.J, Watt H.C, Hackshaw A.K Integrated screening for Down's Syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. England Journal Of Medicine 1999;341:461-67
23. Bas-Budeka E, Perenc M, Sieroszewski P. Abnormal second trimester screening for fetal chromosomal abnormalities as a predictor of adverse pregnancy outcome Ginecol Polish 2007;78:877-80
24. Harrison G, Goldie D Second trimester Down's Syndrome serum screening: double, triple or quadruple marker testing? Annals of Clinical Biochemistry 2006;43:67-72
- 25.Nix B, Wright D, Baker A. The impact of bias in MoM values on patient risk and screening performance for Down Syndrome. Prenatal Diagnosis 2007;27:840-45
26. Muhcu M, Mungen E, Dundar O, Bodur S, Tutuncu L, Atay V, Ozcan O, Yergok YZ. Reliability of second trimester triple screening for Down Syndrome in rhesus- negative women. J Perinatol. 2007;27 (5): 268-71
27. Torfadottir G, Jonsson JJ; Laeknabladid Biochemical antenatal screening for fetal anomalies 2001;87: 431-440
28. Verloes A, Schoos R, Herens C, Vintens A, Koulischer L. A prenatal trisomy 21 screening program using alpha- fetoprotein, human chorionic gonadotropin and free estriol assays on maternal dried blood American Journal of Obstetrics & Gynecology 1995;172:167-174

29. Lamlertkittikul S, Chandeying V. Experience on triple markers serum screening for Down's Syndrome fetus in Hat Yai, Regional Hospital. *J Med Assoc Thai* 2007;90:1970-76
30. Ball R.H., Caughey A.B., Malone F.D., Nyberg D.A., Comstock C.H, Saade G.R, Berkowitz R.L, Gross S.J, Dugoff L, Craigo S.D, Timor- Tritsch I.E, Carr S.R, Wolfe H.M, First and second trimester evaluation of risk for Down Syndrome. First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. *Obstetric Gynecology* 2007;110:10-17
31. Sieroszewski P., Suzin J, Bas-Budeka E Combination of screening tests for fetal abnormalities in the first and second pregnancy trimesters. *Ginecol Polish* 2004;75:197-202
32. Souter V.L, Nyberg D.A, Benn P.A, Zebelman A, Luthardt F, Luthy D.A, Correlation of second trimester sonographic and biochemical markers *Ultrasound Med.* 2004;23:505-11
33. Summers A.M, Farrell S.A, Huang T, Meier C, Wyatt P.R Maternal serum screening in Ontario using the triple marker test 2003;10:107-3
34. O'Connell M.P., Holding S, Morgan R.J., Lindow S.W. Biochemical screening for Down Syndrome: patients' perception of risk *International Journal of Obstetrics & Gynecology* 2000; 68: 215-18
35. Aubrey Milunsky. Genetic Disorders and The Fetus. 5th ed. London: The Johns Hopkins University Press Ch 21 Maternal Serum Screening for Neural Tube and Other Defects 2004;746
36. Hunt G.M, Poulton A,. Open spina bifida: a complete cohort reviewed 25 years after closure. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:19
37. Kale, A.; Kale, E.; Akdeniz, N.; Canoruç, N. Elevated amniotic fluid amino acid levels in fetus with gastroschisis *Braz J Med Biol Res* 2006;39:1021-25
38. . Frishman G.N, Canick J.A, Hogan J.W, Hackett R.J, Kellner L.H, Saller D.N Serum triple marker screening in vitro fertilization and naturally conceived pregnancies *Obstetrics & Gynecology* 1997;90:98-101

39. Cioffi M, Gazzero P, Di Macchia C, Vietri M.T, Contursi A, Magnetta R, Colcigno R, Sica V Screening of maternal serum for prenatal Down Syndrome and neural tube defects: an Italian experience *Immunoanalyse & Biologie Specialisee* 2000;15:177-181
40. Wald N.J, Cuckle H.S. Open neural tube defects. In: NJ Wald ed. *Antenatal and neonatal screening*. Oxford: Oxford University press, 1984:24-73
41. Burton B.K. Unexplained elevated maternal serum alpha fetoprotein and adverse perinatal outcome. In: Elias S, Simpson J.I, eds. *Maternal serum screening for fetal genetic disorders*. 1st ed. New York: Churchill Livingstone, 1992:109-19
42. Waller D.K, Lusting L.S, Cunningham G.C, Golbus M.S, Hook E.B. Second trimester maternal serum alpha fetoprotein levels and the risk of subsequent fetal death. *N Engl J Med* 1991;325:6-10
43. Mol B.W.J, Lok J.J, Voom W., Pajkrt E., Lith J, Meulen D. The diagnostic value of the triple test in the diagnosis of Down's Syndrome *Early Human Development* 1996;47:55-58
44. Chandra S, Scott H, Dodds L, Watts C, Bligh C, Van den Hof M. . Unexplained elevated maternal serum alpha fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003;189:755-81
45. Odibo O.A, Sehdev M.H, Stamilio M.D. Evaluating the thresholds of abnormal second trimester multiple marker screening test associated with intra-uterine growth restriction *American journal of Perinatology* 2006;23:363-68
46. Benn P.A, Horne D, Briganti S, Rodis J.F, Clive J.M. Elevated second trimester maternal serum human chorionic gonadotropin alone or in combination with elevated alpha fetoprotein *Obstetric Gynecology* 1996;87:217-22
47. Wald N.J, Cuckle H.S Biochemical screening In: Brock D.H, Rodeck C, Ferguson-Smith M.A. *Prenatal diagnosis and screening* New York: Churchill Livingstone; 1992:563-77
48. Aubrey Milunsky. *Genetic Disorders and The Fetus*. 5th ed. London: The Johns Hopkins University Press Ch 21 Maternal Serum Screening for Neural Tube and Other Defects 2004;719-94

49. Haddow J.E, Kloza E.M, Smith D.E, Knight G.J, Data from an alpha fetoprotein pilot screening programme in Maine. *Obstetric Gynecology* 1983;62:556-60
50. Burton B.K. Outcome of pregnancy in patients with unexplained elevated or low levels of maternal serum alpha fetoprotein *Obstetric Gynecology* 1988;72:709-13
51. Haddow J.E, Palomaki G.E, Knight G.E et al. Prenatal screening for fetal Down Syndrome in the United States: a 1992 survey. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992;327:588-93
52. Marci J.N, Kasturi R.V, Krantz D.A, et al. Maternal serum Down Syndrome screening: free beta- protein is more effective marker than human chorionic gonadotropin. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1990;163:1248
53. Wald N. Neural tube defects. In: Wald N, Leck I. *Antenatal and neonatal screening*, 2nd ed. Oxford: Oxford University press, 2000:61
54. Serdar M.A, Tutuncu L, Olgun H, Hasiimi A, Ozgutas T, Erbil M.K. The effects of analytical factors on second trimester risk estimations. *International Journal of Obstetrics & Gynecology* 2006;93:28-32
55. Nebioli L.M, Adams W.B, Miller S.L, Milunsky A. Maternal serum human chorionic gonadotropin levels in twin pregnancies. *Prenatal Diagnosis* 1991;11:463-66
56. Marcus S., Ward F, Patricia A, Wood P.L. Maternal serum screening for Down Syndrome in women aged 40 years and over *Journal of Obstetrics & Gynecology* 1999;19:604-608
57. Chucle H.S, Wald N.J, Lindenbaum R.H. Maternal serum alpha fetoprotein measurement: A screening for Down Syndrome. *Lancet* 1984;I:926-9
58. Yankowitz J, Williamson R.A, Abnormalities of alpha-fetoprotein and other biochemical tests. In: James D.K, Steer P.J, Weiner C.p., Gonik B. *High Risk Pregnancy* London WB Saunders; 1999:153-170
59. Bogart M.H, Pandian M.R, Jones O.W. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenatal Diagnosis*. 1987;7:623

60. Fox H. The effect of hypoxia on trophoblast in organ culture: a morphologic and autoradiologic study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 1980;107:1058-64.
46. Magdy SM, Akolisa A, David G, et al. Preeclampsia and antioxidant nutrients: Decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, α -tocopherol and betacarotene in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:150-7.
61. Sağol S, Özkinay E. Preeklampsi etyopatogenezinde lipid peroksidasyonu. *Türkiye Klinikleri Jinekolojik Obstetrik Dergisi* 2000; 10:7-15.
62. David M, Harish M, Mark A, et al. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia ? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:589-94.
63. Narin N, Kurtoğlu S, Başbuğ M, et al. Thyroid function test in the newborn infants of preeclamptic women. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12:69-73.
64. Magdy SM, Akolisa A, David G, et al. Preeclampsia and antioxidant nutrients: Decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, tocopherol and betacarotene in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:150-7.
65. Sibai BM. Hypertension in pregnancy. In: Gabbe SG, Niebly JN, Simpson L (eds), *Normal and Problem Pregnancies*. Churchill Livingstone, New York 1996, 935-987.
66. C, Yayla M. Preeclampsia maternal mortality ve morbidite. *Perinatoloji Dergisi* 1999; 3:217-30.
67. Adi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, et al. Case-control study of the risk factors for preeclampsia. *Am J Epidemiol*. 1995; 142: 437-41.
68. Dennis EJ, McFarland KF, Hester LL: The Preeclampsia-eclampsia Syndrome. In Danforth DN(ed): *Obstetrics and Gynecology* (4th ed). Harper and Row, Philadelphia 1982, pp 455-474.
69. Vazquez-Escobosa C, Perez-Medina R, Gomez-Estrada H: Circulating Immune Complexes in Hypertensive Disease of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983, 62:45-47.
70. Cooper DW, Liston WA. Genetic control of severe preeclampsia. *J med Genet* 1979;16:409.

71. Khong Ty, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynecol.* 1986 Oct;93(10):1049-59.
72. Zhou Y, damskey CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrofoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome. *J Clin Invest* 1997 May 1;99(9):2152-64.
73. Sheppard BL, Bonnar J. The ultrastructure of the arterial supply of the human placenta in early and late pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.*1974 Jul;81(7):497-511.
74. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, Mclaughlin MK.
Preeclampsia: an endotelial cell disorder *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 1989 Nov;161(5):1200-4.
75. Francoise M, Lionel S, Bernard LF, Laurence B, Gerard N, Jean CC and Paul G:
Maternal serum human gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175,37-40.
76. Maulik D. Management of fetal growth restriction:an evidence-based approach. *Clinical Obstetric Gynecology* 2006;49:320-334
- 77.Ayhan A, Durukan T, Günalp S, Gürgan T, Önderoğlu L, Yaralı H, Yüce K. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 2nd ed. Ankara. Güneş Tıp Kitabevi:2008 Ch:61 İntrauterin Büyüme Geriliği:667-88
78. Wenstrom KD, Owen J, Boots LR, Dubard MB. Elevedet second trimester human chorionic gonadotrophin levels in association with poor pregnancy outcome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*1994;171:1038
79. Jarvis S, Glinianaia SV, Torrioli M et al. Cerebral palsy and intrauterine growth in single birth: European collaborative study. *Lancet* 2003;362:1106-11
- 80.Jacobsson B, Francis A, Hagberg G,et al. Cerebral palsy is strogly associated with intrauterine growth restriction in term but not preterm cases. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2003;189:74

81. Weiner Z, Farmakides G, Shulman H, Lopresti S, Sheider E. Surveillance of growth retarded fetusus with computerized fetal heart rate monitoring combined with doppler velocimeter of the umbilical and uterine arteries. *J reprod Med* 1996;41:112-18
82. Gulmezoğlu A.M, Hofmeyr G.J. Maternal supplementation for suspect impaired fetal growth. The Cochrane Library, Issue 2,1999. Oxford Update software(meta-analysis)
83. Mahomed K. Zinc supplementation in pregnancy The Cochrane Library, Issue 2,1999: Update software(meta-analysis)
84. Bar J, Hod M, Pardo J, Fisch B, Rabinerson D, Kaplan B, et al. Effect on fetal circulation of low-dose aspirine for prevention and treatment of preeclampsia and intrauterine growth restriction: Doppler flow study. *Ultrasound Obstetric Gynecology* 1997;9:262-65
85. Fox H. Pathology of the plasenta. Monograph, Vol VII. Philadelphia, Saunders,1978
86. Benirschke K, Kaufmann P: Pathology of the human plasenta. 4th ed. New York, Springer- Verlag 2000
87. Hibbart B.M, Jeffcoate T.N.A, Abruptio Placentae. *Obstetric Gynecology* 1976;27:155
88. Nyberg D.A, Cyr D.R, Mark L A,et al, Sonographic spectrum of plasental abruption. *A J R* 1987;148:161
89. Froen J.F, Gardosi J.O, Thurmann A, Fransis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in suddenintrauterin unexplained death. *Acta Obstetric Gynecology Scand.*2004;83:801-807
90. Waller DK, Lusting LS, Cunningham GC, Feuchtbaum LB, Hook EB. The association between maternal serumalpha-fetoprotein and preterm birth, small for gestational age infants, preeclampsia, and placental complications. *Obstet Gynecol* 1996;88:816-22
91. Konachuk PS, Bernstein IM, Capelen EL. Uterine artery Doppler velocimetry in the detection of adverse outcomes in women with unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;173:1115-9

92. Morssink LP, Wolf BT, Kornman LH, Beekhuis JR. The relation between serum markers in the second trimester and plasental pathology BJOG 1996;103:779-83
93. Berkeley AS, Killackey MA, Cederqvist LL. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels associated with breakdown in fetal- maternal- plasental barrier. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1983;146:859-61
94. Huerta-Enochian G, Katz V, Erfurth S. The association of abnormal alpha-fetoprotein and adverse pregnancy outcomes: does increased fetal surveillance affect pregnancy outcome? American Journal of Obstetrics and Gynecology 2001;184:1549-53
95. Burton BK. Outcome of pregnancy in patients with unexplained elevated or low levels of maternal serum alpha-fetoprotein. Obstetrics and Gynecology 1988;72:709-13
96. Bromley B, Frigoletto FD, Harlow BL, Pauker S. The role of doppler velocimetry in the structurally normal second trimester fetus with elevated levels of maternal serum alpha-fetoprotein. Ultrasound Obstetric Gynecology 1994;4:377-80

