



T. C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİNDE
PAPP-A DEĞERİ VE UMBİLİKAL VEN
AKIMI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Zeynep Nur KÖMÜRCÜ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Aralık 2024
İSTANBUL**



T. C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİNDE
PAPP-A DEĞERİ VE UMBİLİKAL VEN
AKIMI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Zeynep Nur KÖMÜRCÜ

TEZ DANIŞMANI Doç. Dr. Reyhan AYAZ BİLİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Aralık 2024

İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Zeynep Nur KÖMÜRCÜ 'nün hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİNDE PAPP-A DEĞERİ VE UMBİLİKAL VEN AKIMI ARASINDAKİ İLİŞKİ” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

Tez Danışmanları

I. Tez Danışmanı: Doç. Dr. Reyhan Ayaz Bilir

(imza)

(İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi)

Üyeler

(imza)

(imza)

Tarih: __/__/2024.

YAZAR BİLDİRİMİ

“BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİNDE PAPP-A DEĞERİ VE UMBİLİKAL VEN AKIMI ARASINDAKİ İLİŞKİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Zeynep Nur KÖMÜRCÜ

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Aralık 2024

Dr. Zeynep Nur KÖMÜRCÜ

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Zeynep Nur KÖMÜRCÜ



TEŞEKKÜR

Öncelikle tez danışanım olan ve benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili hocam Reyhan Ayaz Bilir’e sonsuz teşekkür ederim. İlham kaynağı olduğunuz ve tükenmez bir sabırla rehberlik ettiğiniz için hakkınızı hiçbir zaman ödeyemem. Ayrıca bu çalışmanın her aşamasında emeği bulunan sevgili perinatoloji ekibi Op. Dr. Bilge Kapudere, Op. Dr. Yasemin Beyza Kaya ve Op. Dr. Zehra Tavukçuoğlu’na da gösterdikleri çaba ve özveriden dolayı minnettarım.

Hastanedeki eğitimim süresince üzerimde emeği bulunan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Abdülkadir Turgut olmak üzere tüm uzman hocalarımıza da teşekkürü bir borç bilirim. Sizlerin destek ve katkıları, mesleki gelişimimde çok kıymetli bir yer tutmaktadır.

Her zor anımda olduğu gibi bu süreçte de beni ayakta tutan babam Mustafa Kömürcü, sınırsız ve koşulsuz sevgisiyle beni sarıp sarmalayan annem Ayfer Kömürcü ve canımın en tatlı köşesi, kardeşim Emre Kömürcü’ye; her ne kadar uzak da olsanız, varlığınızla içimi ısıttığınız ve beni bugün olduğum kişiye dönüşmemi sağladığınız için çok şanslıyım. Bir an bile olsun ailemin yokluğunu bana hissettirmeyen, bana hem annelik hem babalık yapan canım halam Ayşe Kömürcü’ye ve eniştem Reşat Kömürcü’ye; beni her zaman kucaklayıp, varlığınızla güç ve huzur verdiniz.

Bu yolculuğa birlikte başladığım ve şimdi birlikte bitirmek üzere olduğum, tüm zorlukları beraber göğüslediğim canım arkadaşlarım Miray Daylan, Benan Yeniköy Duran, Elif Yaykır Tunç, Ayşenur Tüfek Arap ve Nihal Kaboğlu; siz olmasaydınız nasıl olurdu bilmiyorum. Her zaman yanımda oldunuz ve bu süreci benim için anlamlı ve unutulmaz kıldınız.

Bana hem kardeşlik hem abilik yapan Onur Yönet ve Abdulkadir Bozkaya; zor zamanlarımda dayanağım olduğunuz ve kendime inanmadığım zamanlarda bile bana güvenmeye devam ettiğiniz için teşekkür ederim.

Bu yazı bir akademik çalışmadan çok sevgiyle ve dayanışmayla örülmüş bir hikayenin sonu ve bu hikayenin asıl kahramanları sizlersiniz. Hepinize sonsuz minnettarım.

Dr. Zeynep Nur KÖMÜRCÜ

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ.....	Error! Bookmark not defined.
BİLGİLENDİRME.....	Error! Bookmark not defined.
TEŞEKKÜR.....	Error! Bookmark not defined.
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	Error! Bookmark not defined.
TABLO LİSTESİ	Error! Bookmark not defined.
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	Error! Bookmark not defined.
1. GİRİŞ ve AMAÇ	Error! Bookmark not defined.
2. GENEL BİLGİLER.....	Error! Bookmark not defined.
2.1. BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİ	Error! Bookmark not defined.
2.2. UMBİLİKAL VEN.....	9
3. GEREÇ ve YÖNTEM	Error! Bookmark not defined.
4. BULGULAR.....	Error! Bookmark not defined.15
4.1. ÇALIŞMAYA KATILAN GEBELERİN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ	15
4.2. DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZİ	16
4.3. PAPP-A MOM İLE UVBF ARASINDAKİ İLİŞKİ	20
4.4. PAPP-A MOM İLE PLASENTA VOLÜMÜ ARASINDAKİ İLİŞKİ	21
4.5. CRL VE UVBF ARASINDAKİ İLİŞKİ	21
4.6. UTERİN ARTER MEAN Pİ İLE UVBF ARASINDAKİ İLİŞKİ	23
4.7. UTERİN ARTER MEAN Pİ İLE PAPP-A ARASINDAKİ İLİŞKİ	24
4.8. SİGARA KULLANIMI VE UVBF ARASINDAKİ İLİŞKİ	25
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	35
KAYNAKLAR	36
EKLER	47
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU	47
EK 2: GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	50
EK 3: İNTİHAL RAPORU.....	53

KISALTMALAR

İUMF	Inutero mort fetalıs
SGA fetüs	Small for gestational age (gebelik yaşına göre küçük fetüs)
FGR	Fetal growth retardation (fetal büyüme kısıtlılığı)
PAPP-A	Pregnancy-Associated Plasma Protein A (Gebelikle İlişkili Plazma Protein A)
β -hCG	Beta Human Chorionic Gonadotropin (İnsan koryonik gonadotropin)
HPL	Human Placental Laktogen (İnsan plasental laktojen)
IGF	Insulin-like Growth Factor (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü)
CRL	Crown Rump Lenght (Baş Popo Mesafesi)
NT	Nuchal Translucency (Ense Saydamlığı)
MoM	Multiple of Median
TGF- β	Transforming growth factor- β (transforme edici büyüme faktörü- β)
UV	Umbilikal ven
UVBF	Umbilical vein blood flow (umbilikal ven kan akımı)
TAMXV	Time-averaged maximum velocity (zaman ortalamalı maksimum hız)
ACOG	American College of Obstetricians and Gynaecologists (Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji)

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1.	Çalışmaya Katılan Gebelere Ait Demografik ve Klinik Özellikler	15
Tablo 4.2	Çalışmadaki değişkenler arasındaki Spearman korelasyon analizi	17



ÖZET

BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİNDE PAPP-A DEĞERİ VE UMBİLİKAL VEN AKIMI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Erken doğum, inutero mort fetalis (IUMF), gebelik yaşına göre küçük bebek (SGA), fetal büyüme kısıtlılığı (FGR), düşük tehdidi ve preeklampsi gibi komplikasyonlar, gebelikte sık karşılaşılan ve hem sağlık hizmetleri üzerinde ciddi bir yük oluşturan hem de aileler üzerinde derin psikolojik etkiler bırakan durumlardır. Bu komplikasyonların erken teşhisi için biyobelirteçlerin belirlenmesi, hem klinisyenler hem de hastalar için büyük fayda sağlayacaktır.

Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A), plasental gelişimde rol oynayan büyük bir metalloproteinazdır ve IUMF ve FGR için potansiyel bir öngörücü olarak incelenmiştir. Düşük PAPP-A seviyeleri, olumsuz gebelik sonuçları riskinin artmasıyla ilişkilidir, ancak pozitif prediktif değeri popülasyonlar arasında değişiklik göstermektedir ve bu durum PAPP-A'nın tek başına bir tarama aracı olarak kullanımı konusunda tartışmalara yol açmaktadır. Zira geniş çaplı araştırmalara rağmen, PAPP-A'nın düşük veya yüksek riskli gebelikleri tespit etmede tek bir biyobelirteç olarak yüksek duyarlılığını doğrulayan çalışmalar yapılamamıştır.

Umbilikal ven kan akımı (UVBF), plasental kotiledonların kütlesiyle yakından ilişkilidir ve anne ile fetüs arasında oksijen ve besin transferinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Literatürde, ikinci trimesterde FGR başlamadan önce UVBF'nin azalmış olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Umbilikal ven kan akımının erken dönemde değerlendirilmesi, yüksek riskli gebeliklerin tanımlanmasında önemli bir araç olabilir.

Son yıllarda, ultrason cihazlarının çözünürlüklerindeki gelişmeler ve pulsed Doppler tekniğindeki duyarlılığın artması, gebeliğin erken döneminde (11. gebelik haftası itibarıyla) UVBF'nin güvenilir bir şekilde ölçülmesini mümkün kılmıştır.

Bu tez çalışması İstanbul Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Perinatoloji bölümüne 11⁺⁰ ve 13⁺⁶ gebelik haftaları arasında birinci trimester tarama testi için başvuran 65 hastada rutin olarak UVBF (umbilikal ven kan akımı) değerlendirmesi yapılarak derlenmiştir.

Hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Eylül 2024 ile Aralık 2024 arasında şu dahil edilme kriterlerini karşılayan 65 gebelik dikkate alınmıştır:

- Tekil gebelik,
- UVBF kaydının başarılı şekilde yapılmış olması,
- Maternal sistemik hastalık (diyabet, kronik hipertansiyon, böbrek hastalıkları, otoimmün hastalıklar) bulunmaması,
- Fetal yapısal veya kromozomal anomalilerin bulunmaması,

Çalışmanızda, PAPP-A MoM ile UVBF arasında anlamlı bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r=0.2545$, $p=0.0408$).

Anahtar kelimeler: PAPP-A, umbilikal ven akımı

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN PAPP-A LEVELS AND UMBILICAL VENOUS BLOOD FLOW IN FIRST-TRIMESTER SCREENING

Complications such as preterm birth, in-utero fetal death (IUFD), small for gestational age (SGA), fetal growth restriction (FGR), threatened miscarriage, and preeclampsia are common in pregnancy. These conditions pose a significant burden on healthcare systems and have profound psychological impacts on families. Identifying biomarkers for the early detection of these complications would be highly beneficial for both clinicians and patients.

Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) is a large metalloproteinase involved in placental development and has been investigated as a potential predictor for IUFD and FGR. Low PAPP-A levels are associated with an increased risk of adverse pregnancy outcomes; however, its positive predictive value varies across populations. This variability has sparked debates about the use of PAPP-A as a standalone screening tool. Despite extensive research, no studies have conclusively demonstrated high sensitivity of PAPP-A alone in detecting low- or high-risk pregnancies.

Umbilical venous blood flow (UVBF) is closely related to placental cotyledon mass and is considered an indicator of oxygen and nutrient transfer between the mother and fetus. Evidence in the literature suggests that UVBF may decrease before the onset of FGR in the second trimester. Early assessment of UVBF could serve as an important tool for identifying high-risk pregnancies.

In recent years, advances in ultrasound resolution and increased sensitivity of pulsed Doppler techniques have made it possible to reliably measure UVBF in early pregnancy (from 11 weeks of gestation).

This study was conducted in the Perinatology Department of the Istanbul Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital, Gynecology and Obstetrics Clinic, by routinely evaluating UVBF in 65 patients who presented for first-trimester screening between 11+0 and 13+6 weeks of gestation. Written informed consent was obtained from the participants. Between September 2024 and December 2024, 65 pregnancies meeting the following inclusion criteria were included:

- Singleton pregnancy,
- Successful recording of UVBF,
- Absence of maternal systemic diseases (e.g., diabetes, chronic hypertension, kidney diseases, autoimmune diseases),
- Absence of fetal structural or chromosomal abnormalities.

In this study, a significant positive correlation was identified between PAPP-A MoM and UVBF ($r = 0.2545$, $p = 0.0408$).

Keywords: PAPP-A, umbilical venous blood flow

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan plasentası birçok protein üretir. Bu proteinlerden bazıları insan koryonik gonadotropin (β -hCG) ve insan plasental laktojen (HPL) gibi hormonlar ile (Pregnancy-Associated Plasma Protein A) PAPP-A'yı içerir. Lin ve arkadaşları tarafından 1974 yılında hamile kadınların plazmasında PAPP-A'nın keşfi, bu biyobelirtecın birinci trimester anöploidi taramasına dahil edilmesini sağlamış ve biyobelirteçler ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki yeni ilişkilerin araştırılmasının önünü açmıştır (1,2).

Gebelik sırasında plasentadan üretilen bu proteinlerin plazma konsantrasyonları artar ve yüksek riskli gebeliklerin belirlenmesinde biyobelirteç olarak kullanılabilir (3). Plasental disfonksiyon, maternal serumundaki bu hormonların seviyelerinde değişikliklere neden olabilir (4). Plasental disfonksiyonun oluşmadan önce erken tahmini, zamanında müdahale, yakın takip veya gerektiğinde daha üst düzey sağlık hizmeti sunan merkezlere yönlendirme yoluyla gebelik sonuçlarını iyileştirme potansiyeline sahiptir.

PAPP-A, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) bağlayıcı proteinlerini parçalayarak plasental gelişimde rol oynayan büyük bir metalloproteinazdır. Bu parçalanma, trofoblastik hücrelerin çoğalması, farklılaşması ve invazyonu için kritik olan IGF'nin daha fazla kullanılabilir hale gelmesine yol açar. Ayrıca IGF, glukoz ve amino asit alımını düzenleyerek fetal büyümeyi etkiler. Bu nedenle, PAPP-A, IGF aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynar. Yapılan çalışmalar düşük PAPP-A seviyelerinin fetal red, bozulmuş plasantasyon, düşük, erken doğum, fetal büyüme kısıtlılığı, preeklampsi ve ölü doğum gibi bir dizi komplikasyonla ilişkili olduğunu göstermektedir (5–7).

PAPP-A, IUMF ve FGR için potansiyel bir öngörücü olarak incelenmiştir (8,9). Tek başına olumsuz perinatal sonuçlar için bir öngörücü olarak değer göstermiş olsa da, diğer maternal serum belirteçleriyle birleştirildiğinde tespit oranlarını artırmaktadır (10,11). Düşük PAPP-A seviyeleri, olumsuz gebelik sonuçları riskinin artmasıyla ilişkilidir, ancak pozitif prediktif değeri popülasyonlar arasında değişiklik göstermektedir ve bu durum PAPP-A'nın tek başına bir tarama aracı olarak kullanımı konusunda tartışmalara yol açmaktadır (12,13). Zira geniş çaplı araştırmalara rağmen, PAPP-A'nın düşük veya yüksek

riskli gebelikleri tespit etmede tek bir biyobelirteç olarak yüksek duyarlılığını doğrulayan çalışmalar yapılamamıştır.

Umbilikal ven kan akımı (UVBF), plasental kotiledonların kütlesiyle yakından ilişkilidir ve anne ile fetüs arasında oksijen ve besin transferinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (14). Literatürde, ikinci trimesterde FGR başlamadan önce UVBF'nin azalmış olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (15). Umbilikal ven kan akımının erken dönemde değerlendirilmesi, yüksek riskli gebeliklerin tanımlanmasında önemli bir araç olabilir.

Son yıllarda, ultrason cihazlarının çözünürlüklerindeki gelişmeler ve pulsed Doppler tekniğindeki duyarlılığın artması, gebeliğin erken döneminde (11. gebelik haftası itibarıyla) UVBF'nin güvenilir bir şekilde ölçülmesini mümkün kılmıştır (16).

Bu çalışmanın amacı, 11^{+0} ile 13^{+6} gebelik haftaları arasında maternal serum PAPP-A seviyeleri ile UVBF'yi değerlendirmek ve bu alandaki mevcut literatüre katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİ

2.1.1. Birinci Trimester Tarama Testi Hakkında Genel Bilgi

Prenatal tanı, gebelik sırasında fetal hücrelerin elde edilip genetik bozuklukları taramak için analiz edilebileceğinin keşfedilmesinden bu yana büyük ilerleme kaydetmiştir. 1960'larda, fetal cinsiyetin belirlenmesi ve karyotip analizi için amniyon sıvısı sitolojisinin olası rolünü ele alan birçok çalışma yapılmıştır. 1980'lere kadar, koryon villusları örneklenerek fetal karyotipleme yapılmaya başlandı ve bu durum prenatal tanıyı ikinci trimesterden birinci trimestere kaydırды (17). O andan itibaren, genetik bozuklukların prenatal tanısı için amniyosentez ve koryon villus örnekleme (CVS) giderek daha fazla kullanılmaya başlandı. Tarihsel olarak, bu tekniklerin en büyük sınırlaması, invaziv olmaları ve prosedüre bağlı gebelik kaybı riskini içermesiydi. Bu prosedürlerin ardından gebelik kaybı riskindeki artışı kesin olarak ölçmek zor olsa da, son meta-analizler, prosedüre bağlı riskin %1'den az olduğunu ancak yine de mevcut olduğunu rapor etmiştir (18,19). Bu nedenle, bilim topluluğu son 50 yıldır, invaziv testlerin kullanımını sınırlamak amacıyla fetal anöploidi riski artmış kadınları seçmek için non-invaziv tarama testlerini tanımlamaya çalışmaktadır.

1960'larda invaziv bir prosedür için ana gösterge ileri anne yaşıydı; ancak, yalnızca anne yaşı bir indeks olarak kullanmanın duyarlılığı oldukça düşüktü ve yanlış pozitif oranı oldukça yüksekti. Ayrıca, artan anne yaşının Trizomi 21, 13 ve 18 (T21, T13 ve T18) riskini artırdığı doğru olsa da, bu durum cinsiyet kromozomu anöploidileri veya triploidi gibi diğer anöploidiler için bir risk faktörü teşkil etmemektedir. Daha sonra, fetal anöploidi biyokimyasal belirteçlerinin tanımlanması (20–24), yaklaşık %60 ve %65 tespit oranına ve %5 yanlış pozitif oranına sahip iki farklı tarama testinin, üçlü test ve dördümlü testin, ortaya çıkmasına neden oldu.

Prenatal tarama alanındaki gerçek devrim, 1990'larda ense saydamlığı (NT) ve kombine tarama testinin tanıtılmasıyla gerçekleşmiştir (25,26). Birinci trimesterde yapılan kombine tarama testi, T21, T18 ve T13 için anne yaşı, NT, fetal kalp hızı (FHR) ve dolaşımdaki serbest β -hCG ve PAPP-A'nın medyanın katları (MoMs) birleştirilerek

gerçekleştirilir (25,26). Testin performansını artırmak için ductus venosus pulsatilite indeksi (PI), burun kemiği ve triküspit regürjitasyonu gibi ek belirteçler de eklenebilir (25,27,28). Santorum ve arkadaşlarının 108.000'den fazla kombine tarama testini inceleyen yakın tarihli bir çalışması, %4'lük bir yanlış pozitiflik oranı ile T21, T18 ve T13 için sırasıyla %90, %97 ve %92'lik bir saptama oranına sahip olduğunu belirtmiştir (29) .

Özetle 11⁺⁰ ile 13⁺⁶ gebelik haftaları arasında haftalarda yapılan ilk ultrason taramasının birincil amaçları, fetal baş-popo mesafesi (CRL) ölçümünden gestasyonel yaşı belirlemek, çoğul gebelikleri tespit etmek ve koryonisiteyi (plasenta yapısını) belirlemek ile Trizomi 21 için kombine tarama kapsamında fetal NT kalınlığını ölçmektir.

2.1.2. Birinci Trimester Testinde Kullanılan Sonografik Belirteç ve Biyokimyasal Markerlar

2.1.2.1. Ense saydamlığı (Nuchal Translucency)

Gebeliğin 11⁺⁰ ile 13⁺⁶ haftaları arasında, fetüsün boynunun arkasında net bir şekilde sınırlandırılmış, sıvı dolu bir alan görülebilir. Bu alan tüm fetüslerde mevcuttur.

Fetal NT ölçümü için en uygun gebelik haftası, 11. gebelik haftasından 13 hafta 6 güne kadar olan dönemdir, CRL ise 45-84 mm arasında olmalıdır. 13 hafta 6 gün gebelik süresinin üst sınır olarak seçilmesinin nedenleri şunlardır:

- Etkilenen fetüslere sahip kadınlara daha erken ve daha güvenli bir gebelik sonlandırma seçeneği sunma imkanı sağlamak.
- Kromozomal olarak anormal fetüslerde, ense bölgesinde anormal sıvı birikimi görülme sıklığı, 14-18 haftalarda, 14 haftadan önceki döneme kıyasla daha düşüktür (25,30–32)
- 10-13 hafta arasında ölçüm alma başarısı %98-100 iken, 14. haftada bu oran %90'a düşer. Bunun nedeni, fetüsün genellikle dikey bir pozisyonda olması ve uygun görüntünün elde edilmesini zorlaştırmasıdır (33,34).

10. gebelik haftasının en erken gebelik haftası olarak seçilmesinin nedeni, taramanın bir tanı testinin mevcut olmasını gerektirmesidir. 1990'ların başında, 10. gebelik haftasından önce yapılan CVS'lerin, daha fazla bacak redüksiyonu ve oromandibular hipoplazi ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır (35,36).

Daha sonra, minimum gebelik haftası 11 hafta olduğunda, NT taraması sırasında birçok önemli fetal anormalliğin teşhis edilebileceği fark edilmiştir. Örneğin:

- Akrani ve dolayısıyla anensefali tanısı fetüsün kafatası kemikleşmesinin sonografik değerlendirmesi bu gebelik haftasından önce güvenilir olmadığı için 11 haftadan önce konulamaz (37).
- Kalbin 4 odacıklı görünümü ve ana arterlerin incelenmesi yalnızca 10. gebelik haftasından sonra mümkündür (38–41).
- 8-10. gebelik haftaları arasında, tüm fetüslerde göbek kordonunun tabanında hiperekojenik bir kitle olarak görülen orta bağırsak herniasyonu vardır; bu nedenle bu gebelik haftasında omfalosel tanısı koymak veya dışlamak güvenli değildir (42,43).
- Fetal mesane, 10. gebelik haftasında fetüslerin yalnızca %50'sinde görüntülenebilirken, 12. gebelik haftasından itibaren tüm vakalarda görüntülenebilir (38,44,45).

Daha önce gebelik haftasını belirlemek için bir ultrason taraması yapılmamış olan gebelerde, NT taramasını 11. hafta yerine 12-13. haftada planlamak daha iyidir. Çünkü bu haftada bazı fetüslerin çok küçük olduğu anlaşılabilir ve bu durumda tekrar bir ultrason taraması gerekebilir (33).

Artmış NT ölçümü, Down sendromu ve diğer anöploidi türleri ile önemli ölçüde ilişkilidir. Down sendromu için tespit oranı yaklaşık %70, yanlış pozitif oranı ise %5'tir.

Artık, doğumsal kalp kusurlarının artmış NT ölçümü ile ilişkili olabileceğine dair önemli kanıtlar bulunmaktadır. Artmış NT ölçümü ile ilişkili diğer bulgular arasında diyafram hernileri, iskelet displazileri ve çeşitli genetik sendromlar yer alır.

Fetal NT, CRL arttıkça artar; bu nedenle, belirli bir NT kalınlığının artmış olup olmadığını belirlerken gebelik yaşı dikkate alınmalıdır (46). 96.127 gebeliği içeren bir çalışmada, CRL 45 mm olduğunda medyan ve 95. persentil değerleri sırasıyla 1.2 ve 2.1 mm olarak bulunmuştur; CRL 84 mm olduğunda ise bu değerler sırasıyla 1.9 ve 2.7 mm olarak rapor edilmiştir. 99. persentil, CRL ile değişmemiş ve yaklaşık 3.5 mm olarak sabit kalmıştır(47).

Mevcut bilimsel kanıtlara dayanarak, **Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji (ACOG)**, 3.5 mm veya daha yüksek fetal NT ölçümüne sahip hastalara hedefe yönelik ultrason veya ekokardiyogram yapılmasını önermektedir.

2.1.2.2. hCG (Human Chorionic Gonadotropin)

hCG, normalde yalnızca gebelik sırasında kanda ve idrarda bulunan 36-40 kDa ağırlığında bir glikoprotein hormondur, moleküler ağırlığının %25-41'i şeker yan zincirlerinden kaynaklanmaktadır. 1987 yılında Bogart ve arkadaşları (23), Down sendromlu gebeliklerde anne serumundaki hCG seviyelerinin yükseldiğini bildirmiş ve o zamandan beri hCG, çoğu tarama programına dahil edilmiştir. Gebeliğin başlatılması ve sürdürülmesi için hCG, plasental, uterin ve fetal birçok işlevi düzenler. Bunlar arasında sinsityotrofoblast hücrelerinin gelişimi, endometriyumun mitotik büyümesi ve farklılaşması, annenin bağışıklık sisteminin lokalize baskılanması, uterin morfolojinin ve gen ekspresyonunun modülasyonu ve endometriyum arasındaki karmaşık sinyal iletiminin koordinasyonu yer alır (48).

hCG kovalent olmayan bağlarla birbirine bağlı iki alt birimden (α ve β) oluşur ve plasentanin sinsityotrofoblast hücreleri tarafından üretilir. hCG'nin β -alt birimi, 145 amino asitten oluşur ve altı disülfid köprüsü ile bağlanmıştır. α -alt birimi ise 92 amino asit içerir ve beş disülfid köprüsü ile bağlanmıştır. Ayrıca α -alt birimi, diğer üç glikoprotein hormonla (LH, FSH ve TSH) ortaktır. Ancak, β -alt birimi benzersizdir ve hCG'yi diğer glikoprotein hormonlardan ayırır. Maternal serumda dolaşan serbest β -hCG, toplam hCG'nin yalnızca yaklaşık %0.3-4'ünü oluşturur (49).

Dört glikoprotein hormonun (TSH, LH, FSH ve hCG) α -alt birimi, kromozom 6 üzerindeki tek bir gen tarafından kodlanır. CG'nin β -alt birimini kodlayan gen ailesi ise, kromozom 19 üzerinde bulunur (49). Her biri için ayrı mesajcı RNA'lar (mRNA) transkribe edilir. Alt birimler, kaba endoplazmik retikulumda kendiliğinden birleşir ve ardından sürekli olarak anne dolaşımına salgılanır.

Maternal serum hCG, gebeliğin 8-10. haftasında zirveye ulaşır ve ardından 18-20. haftada bir plato seviyesine düşer. Bu seviyede sabit kalır ve doğuma kadar bu şekilde devam eder. β -hCG, hCG aktivitesine sahip değildir, ancak çeşitli çalışmalar büyümeyi teşvik edici bir etkisi olduğunu göstermektedir. β -hCG'nin, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), trombosit kaynaklı büyüme faktörü-B ve sinir büyüme faktörünün büyümeyi engelleyici etkileriyle etkileşime girdiği öne sürülmüştür (50).

Bugün, hCG'nin işlevi, çoğu tıp kitabında hâlâ progesteron üretimini desteklemek olarak belirtilmektedir. Ancak artık biliyoruz ki, hCG'nin gebelikte plasenta, birçok başka önemli işlevi bulunmaktadır. İmplantasyon anından itibaren, trofoblast hücreleri tarafından üretilen hCG, luteinize edici hormonun (LH) yerini alarak korpus luteumun progesteron üretimini devralır ve bu, ortak bir hCG/LH reseptörü üzerinden gerçekleşir. Bu süreç yaklaşık 3 ila 4 hafta boyunca devam eder. Bu sürenin ardından, plasentadaki sinsityotrofoblast hücreleri, korpus luteum hücrelerinden progesteron üretimini devralacak kadar gelişmiş hale gelir.

Spontan tekil gebeliklerde, β -hCG, ovulasyondan 8–10 gün sonra maternal serumda tespit edilebilir. Beklenen ancak geciken adet gününde maternal dolaşımdaki β -hCG konsantrasyonu yaklaşık olarak 50–100 IU/L'ye ulaşır. Genel olarak, düzeyler her 1.4–2.1 günde bir iki katına çıkar ve gebeliğin 8–10. haftasında maternal dolaşımda yaklaşık 50,000–100,000 IU/L gibi maksimum bir seviyeye ulaşır. Daha sonra, β -hCG düzeyleri gebeliğin 18–20. haftasında yaklaşık 10,000–20,000 IU/L'ye düşer ve bu seviyede doğuma kadar kalır.

β -hCG konsantrasyonlarının, erken intrauterin gebelikte öngörülebilir bir şekilde, üstel büyüme gösterdiği geniş çapta kabul edilmektedir. Ancak, artış oranı, maternal yaş ve başlangıç β -hCG konsantrasyonları arttıkça yavaşlar. Başlangıç β -hCG değerleri 1,500 IU/L'den az olanlar için, 1,500–3,000 IU/L ve 3,000 IU/L'den büyük olanlar için, beklenen 2 günlük minimal artış sırasıyla %49, %40 ve %33'tir.

2.1.2.3. PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein A)

2.1.2.3.1 Genel bilgiler

PAPP-A, gebe kadınların plazmasında ilk kez 1974 yılında tespit edilmiştir ve taşıyıcı ve düzenleyici proteinlere benzerliği nedeniyle birden fazla biyolojik role sahip olduğu hemen öne sürülmüştür (51). PAPP-A'nın hamilelikteki rolü kısa bir süre sonra tanımlanmış ve o zamandan bu yana birçok çalışma, bu belirteç yardımıyla fetal anomalilerin tahmini üzerine odaklanmıştır. PAPP-A, metalloproteinazlar süper ailesine (astasinler, adamalizinler, serralizinler, matris metalloproteinazlar ve pappalizinler gibi) ait bir proteaz olan iki pappalizinden biridir ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin yerel salınımına katılır.

PAPP-A, iki 200 kDa PAPP-A alt birimi ile 206 amino asitlik eozinofil majör bazik protein proformu (proMBP) alt birimlerinden oluşur ve kromozomu 9q 33.1 tarafından

kodlanır. ProMBP, PAPP-A'nın bir proteinaz inhibitörü olarak işlev görür. Hamilelik sırasında bu iki glikozillenmiş alt birim ayrı ayrı üretilir ve daha sonra birleştirilir. PAPP-A mRNA'sı birçok dokuda bulunabilse de, plasental üretim diğerlerinden çok daha fazladır. PAPP-A alt birimi sinsityotrofoblast tarafından sentezlenirken, proMBP ekstraselüler trofoblastlarda sentezlenir ve bu iki alt birim ekstraselüler ortamda birleşerek nihai kompleksi oluşturur (52).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) ve IGF-II'nin rolü, altı IGF bağlayıcı proteinden (IGFBP) birine bağlanarak düzenlenir. PAPP-A, IGF bağlayıcı proteinlerin (özellikle IGFBP-4, IGFBP-5 ve bir dereceye kadar IGFBP-2) parçalanmasından sorumlu olan oldukça seçici bir enzimdir ve IGF'nin biyoyararlanımının bir düzenleyicisi olarak işlev görür. PAPP-A ailesinin ikinci üyesi olan PAPP-A2, yalnızca IGFBP-3 ve IGFBP-5'i parçalar. IGFBP, PAPP-A tarafından proteolize edildiğinde, IGF'nin biyoyararlanımı artırılır, trofoblast invazyonu kolaylaştırılır ve plasentadaki glikoz ve amino asitlerin taşınması belirlenir. PAPP-A'nın, hamileliğin birinci ve üçüncü trimesterlerinde kan serumunda sırasıyla 100 ve 10.000 kat arttığı, hamile olmayan kadınların örnekleriyle karşılaştırıldığında kanıtlanmıştır (53).

Bugüne kadar, PAPP-A'nın IGFBP'ler dışında başka substratlarla etkileşime girdiğine dair bir kanıt yoktur. Ancak, insülin benzeri büyüme faktörlerini parçalamasının yanı sıra, PAPP-A'nın biyolojik rolü üzerine yapılan birkaç çalışma olası tamamlayıcı bir rolü ortaya koymuştur. 2001 yılında Bayes-Genis ve arkadaşlarının çalışması, PAPP-A'nın artışı aterosklerozla ilişkilendiren ilk çalışma olmuştur (54) ve o zamandan bu yana birkaç çalışma, bu metalloproteinazın koroner sendrom ve diğer aterosklerotik hastalıklarla bağlantısını netleştirmeye odaklanmıştır. Ayrıca, artan glomerüler PAPP-A seviyeleri, diyabetik nöropati ile bir ilişkiyi ortaya koymuş ve PAPP-A'nın inhibisyonunun potansiyel bir tedavi edici rolü olabileceği spekülasyonunu yaratmıştır. Bununla birlikte, PAPP-A'nın tümör gelişimindeki rolü giderek daha fazla desteklenmiş ve PAPP-A'nın over, meme, akciğer ve diğer kanser dokularında sürekli olarak ifade edildiği rapor edilmiştir (55).

2.1.2.3.2 PAPP-A ve Down sendromu

Trizomi 21, maternal yaşla ilişkili bir genetik bozukluktur ve prenatal tanı olmadan, 800 gebelikte bir görülme sıklığına sahiptir. Modern tıptaki gelişmelerle, birçok yüksek gelirli ülke birinci trimesterde Down sendromu taraması sunmaktadır.

Wald ve arkadaşları PAPP-A'yı trizomi 21 tahmini için en umut verici iki maternal serum belirtecinden biri olarak sunmuştur (56). Down sendromu olan gebeliklerde maternal serumdaki PAPP-A seviyesinin medyan değeri 0.38 MoM ile %60 daha düşüktür.

Günümüzde, 11-13. gebelik haftaları arasında yapılan taramalar, finansal olarak uygun ve güvenilir prenatal taramalardan biri olarak kabul edilmektedir. PAPP-A'nın maternal yaş, ense saydamlığı ve beta-hCG ile kombinasyonu, birinci trimester prenatal taramada Down sendromu için %60-85 oranında yüksek tespit oranı sağlar (inhibin A'nın eklenmesiyle %94'e kadar) ve yalnızca %5 yanlış pozitif oranı vardır (57–59).

2.2. UMBİLİKAL VEN KAN AKIMI (UMBİLİKAL VEİN BLOOD FLOW, UVBF)

Fetal büyüme, fetal, maternal ve plasental kompartmanların entegrasyonu sonucu oluşur. Bu bağlamda, umblikal ven ve plasenta, fetusun beslenmesinde temel kaynaklar olarak kritik bir rol oynar. Plasenta, geçici bir fetal organdır ve gelişimi hem maternal hemodinami hem de fetal sinsityotrofoblast hücrelerinin desidua ve spiral arterlere invazyonuna karşı verilen bağışıklık yanıtı ile belirlenir (60). Maternal-fetal alışverişi sağlayan fonksiyonel yapılar koriyonik villuslardır. Fetüs, üç damarın bulunduğu (bir umblikal ven ve iki umblikal arter) umblikal kord ile plasentaya bağlıdır.

Umblikal ven, plasentanın fetal yüzünde başlayan, umbilikal halkada karın duvarına giren, zayıf kas yapısına sahip ince duvarlı bir damardır. Genellikle çevresinde spiral şekilde dönen iki umblikal arter ve Wharton jölesi ile korunur. Umblikal ven oksijen ve besin açısından zengin kan taşırken, umblikal arterler venöz kan taşır.

Umblikal venin intrahepatik kısmı, sol hepatik vene dallanırken, ana akış portal venle birleşerek portal sinüs oluşturur. Bu sinüs, ya sağ karaciğer dolaşımını beslemek ya da ductus venosus aracılığıyla direkt olarak vena cava inferiora şantlanmak üzere kullanılır. **Ductus venosus**, dar bir boru, ya da asimetrik bir klepsidra (61) şeklinde bir yapıya sahiptir ve umblikal venin kan akışını vena cava inferior aracılığıyla sağ atriumun medial kısmına, buradan da foramen ovale yoluyla sol kalbe yönlendirir. Sol ventrikülden çıkan oksijenlenmiş kan öncelikli olarak beyne ulaşır.

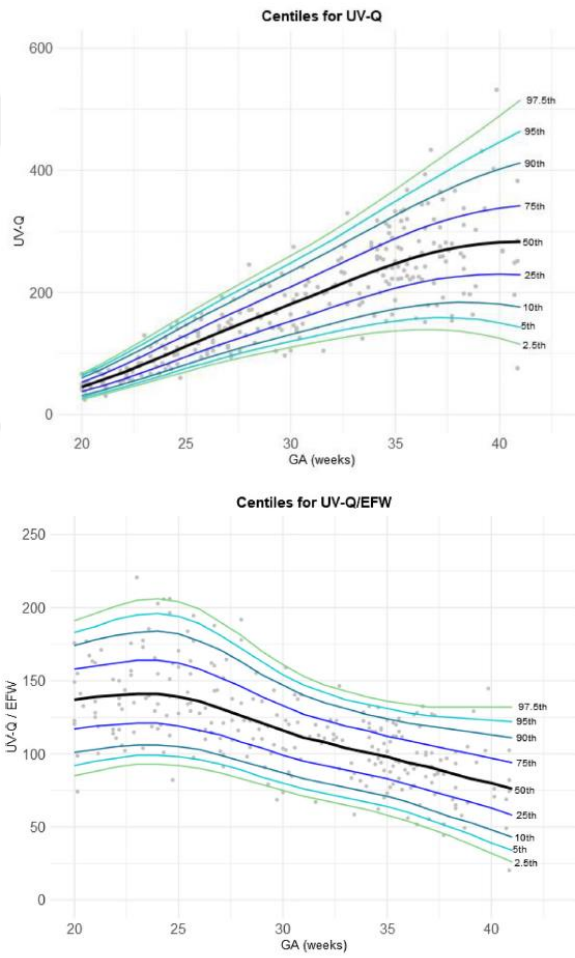
2.2.1. UVBF ve normal gebelik

Gebelik boyunca plasental kan akışında ilerleyici ve üstel bir artış gözlemlenir. Birçok çalışma, umblikal ven kan akışının bir tahminini elde etmiştir (62–75). **Umblikal**

venin mutlak kan akışı hacmi, gebeliğin ikinci yarısında yaklaşık 7 kat artar (72)(örneğin, 20. haftada 63 ml/dk'dan, 38. haftada 373 ml/dk'ya çıkar (70)). (Şekil 2 (A); yayımlanmamış veriler, ISUOG Dünya Kongresi 2022'de sunulmuştur). Bu artış, büyük ölçüde damar çapındaki artışa ve daha az ölçüde ortalama hıza bağlı görünmektedir.

Umbilikal ven çapı, yaklaşık olarak 20. haftada 4 mm'den 38. haftada 8 mm'ye kadar artarken, hız 0.08 m/s'den 0.1 m/s'ye yükselmektedir(76).

Mutlak değerin aksine, fetal ağırlık başına normalize edilen umbilikal ven kan akışı gebelik boyunca azalır (Şekil 1 (B); yayımlanmamış veriler, ISUOG Dünya Kongresi 2022'de sunulmuştur) (67,70,73).



Şekil 1. (A) Umbilikal ven kan akış hacmi (UV-Q) ve **(B)** Tahmini fetal ağırlığa (EFW) normalize edilmiş umbilikal ven kan akış hacmi (UV-Q/EFW). Bu veriler, sorunsuz ilerleyen gebeliklerden oluşan kohorttan türetilmiştir. Kaynak: ISUOG Dünya Kongresi 2022'de sunulan veriler.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kapsamında örneklem sayısı G*Power (Versiyon 3.1.9.6) ile yapılan güç analizi sonucunda hesaplanmıştır. Power analizde güvenilirlik %95, güç %80 ve etki düzeyi 0,30 alınmış ve en düşük örneklem sayısı 65 olarak hesaplanmıştır. Tezimiz prospektif kohort çalışmasıdır.

Bu tez çalışması İstanbul Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Perinatoloji bölümüne 11⁺⁰ ve 13⁺⁶ gebelik haftaları arasında birinci trimester tarama testi için başvuran tüm hastalarda rutin olarak UVBF (umbilikal ven kan akımı) değerlendirmesi yapılarak derlenmiştir. 17/12/2024 tarihli 2024/22/993 karar numarası ile Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Eylül 2024 ile Aralık 2024 arasında şu dahil edilme kriterlerini karşılayan 65 gebelik dikkate alınmıştır:

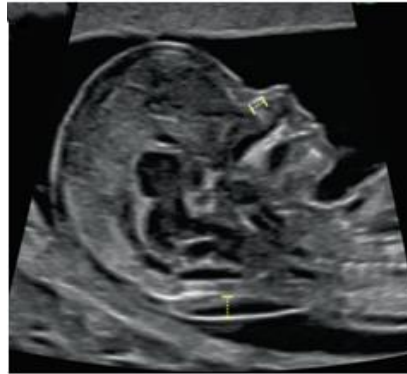
- Tekil gebelik,
- UVBF kaydının başarılı şekilde yapılmış olması,
- Maternal sistemik hastalık (diyabet, kronik hipertansiyon, böbrek hastalıkları, otoimmün hastalıklar) bulunmaması,
- Fetal yapısal veya kromozomal anomalilerin bulunmaması,

Maternal serum biyokimyasal göstergeleri kullanarak yapılan taramalarda, ölçülen markerlerin konsantrasyonu, aynı gebelik haftasındaki etkilenmemiş gebeliklerin medyanların katı (MoM, multiple of medians) değerlerine dönüştürülmektedir. Bu, marker seviyelerinin gebelik yaşı ile değiştiği gerçeğini dikkate almak için yapılmaktadır. MoM değerleri, bir bireyin marker düzeyinin, laboratuvarındaki o gebelik yaşı için tüm nüfusun median düzeyine bölünmesiyle hesaplanır. MoM değerlerinin kullanılması, mutlak seviyeler yerine sonuçların farklı laboratuvarlarda tutarlı bir şekilde yorumlanmasına da olanak tanır. Euploid gebeliklerde, hem serbest β -hCG hem de PAPP-A için ortalama ayarlanmış değer, tüm gebelik haftalarında 1.0 MoM'dir. Bizim çalışmamızda da birinci tarama testinde rutin olarak ölçülen PAPP-A ve β -hCG Beckman Coulter DXI metodu ve

Elisa yöntemiyle ölçülmüştür. Ölçülen PAPP-A ve β -hCG konsantrasyonu, CRL, anne ağırlığı, sigara içme durumu, etnik köken, parite ve gebelik yöntemi dikkate alınarak medyanların katına (MoM) çevrilmiştir.

CRL ve NT değerleri Samsung V8 ultrason cihazı ile ölçülerek mm olarak çalışmaya dahil edilmiştir. NT, midsagittal kesitte (Şekil 2) (77) şu özelliklere sahip bir görüntü kullanılarak ölçülmüştür:

- Görüntü, yalnızca fetüsün başını ve üst toraks içerecek şekilde büyütülmelidir.
- Kaliperlerin 0.1 mm'lik artışlarla ölçüm yapmasını sağlayacak şekilde büyütülmelidir.
- Ense bölgesinin tamamının değerlendirilmesine ve maksimum kalınlığın ölçülmesine olanak tanınmalıdır.
- Fetüs, nötr bir pozisyonda olmalıdır. Çalışmalarda fetal boyunun hiperekstansiyonu NT ölçümünü yapay olarak 0,6 mm arttırabileceği, fleksiyonun ise ölçümü 0,4 mm azaltabileceği bildirilmiştir (78).
- Bu gebelik haftasında, hem fetal deri hem de amniyon ince zarlar olarak görüldüğünden, bu iki yapı arasında ayırım yapmaya özen gösterilmelidir (25). Bu, fetüsün amniyotik zardan kendiliğinden uzaklaşmasını bekleyerek sağlandı; alternatif olarak, anneye öksürmesi söylenerek ve/veya annenin karnına hafifçe dokunularak fetüsün amniyondan uzaklaşması sağlandı.



Şekil 2, Fetüsün yüzünün midsagittal görünümü, NT ve nazal kemik ölçümlerini gösterir (30).

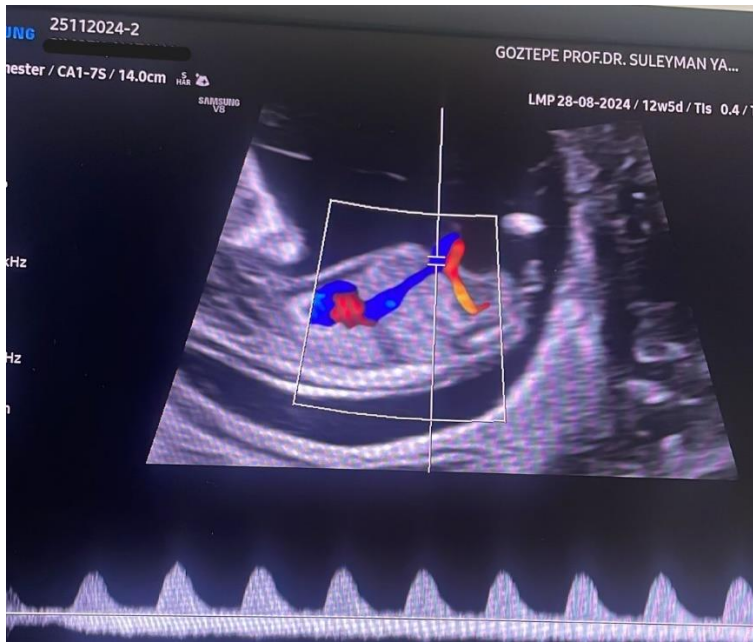
NT, ekojenik kenarlarına yerleştirilen çapraz kaliperlerle ölçüldü. Üç ölçüm (farklı görüntüler üzerinde) yapıldı ve en büyük değer risk değerlendirmesi için kullanıldı. NT ölçümü için doğru ve standartlaştırılmış teknik, Nicolaides tarafından tanımlanmıştır (79).

UV çapı (Şekil 3) ve zaman ortalamalı maksimum hız (TAMXV) (Şekil 4), Samsung V8 ultrason cihazı ile ölçülmüştür. UV çapı için UV'nin intra-abdominal düz kısmı, içten içe (80) ölçülmüş ve iki kez tekrarlanarak ortalaması alınmıştır. Doppler hız dalga biçimleri fetal hareketsizlik sırasında en az 10 saniye boyunca kaydedilmiş ve açılal düzeltme 0'dan fazla olan durumlarda yapılmıştır. Daha sonra UVBF (ml/dakika), UV çapı (cm) ve TAMXV (cm/sn) ölçümlerinden yola çıkarak aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

$$UVBF (ml/dakika) = \pi \times \left(\frac{UV \text{ çapı}}{2} \right)^2 \times 0.5 \times TAMXV \times 60$$



Şekil 3. UV çapının intra-abdominal düz kısmının ölçümü



Şekil 4. TAMXV ölçümü

Plasenta volümünü hesaplamak için ise plasenta uzunluğu (cm), genişliği (cm) ve kalınlığı (cm) olmak üzere 3 ölçüm yapılmıştır. Plasenta hacmi (cm³) aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

$$Plasenta\ volümü\ (cm^3) = \left(\frac{4}{3}\right) \times \pi \times \frac{(uzunluk \times genislik \times kalinlik)}{8}$$

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmanın kriterlerine uygun 65 hastanın toplanmasını takiben analizlerimiz SPSS 26.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyinde çalışılmıştır. Analizlerimizde kategorik değişkenler için frekans ve yüzde, ölçümler için ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Shapiro–Wilk testi ile verilerin normal dağılımı analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler için karşılaştırmalar eşleştirilmemiş t-testi veya Mann–Whitney U-testi ile analiz edilmiştir. P < 0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMAYA KATILAN GEBELERİN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Gebelere Ait Demografik ve Klinik Özellikler

		Ortalama $\pm$ ss
Anne yaşı		30.00 $\pm$ 4.91 yıl
BMI		24.25 $\pm$ 5.99
CRL (mm)		61.28 $\pm$ 7.56
NT (mm)		1.67 $\pm$ 0.35
B-HCG (ng/mL)		37.48 $\pm$ 25.74
PAPP-A (μ g/L)		3.52 $\pm$ 2.29
UVBF (ml/dakika)		5.26 $\pm$ 2.64
Uterin arter mean PI		1.55 $\pm$ 0.44
Plasental volüm (cm ³)		41.50 $\pm$ 23.93
		n, %
Gebelik Sayısı	1	33 (%50,8)
	2	19 (%29,2)
	3	10 (%15,4)
	4	2 (%3,1)
	5	1 (%1,5)
Sigara kullanımı	Yok	59 (%90,8)
	Var	6 (%9,2)

Çalışmaya dahil edilen 65 gebenin demografik, klinik, biyokimyasal ve ultrasonografik özellikleri Tablo 1’de detaylı şekilde özetlenmiştir. Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması 30.00 $\pm$ 4.91 yıl olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya katılan gebelerin vücut kitle indeksi (Body Mass Index, BMI) ortalaması 24.25 $\pm$ 5.99 kg/m² olarak tespit edilmiştir. BMI dağılımında hastaların %23.1’i (15 hasta) zayıf kategoride (<18.5 kg/m²), %53.8’i (35 hasta) normal kategoride (18.5-24.9 kg/m²), %18.5’i (12 hasta)

fazla kilolu (25-29.9 kg/m²), ve %4.6'sı (3 hasta) obez (>30 kg/m²) kategorisinde yer almıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların gebelik sayısı (gravida) ortalama 1.78 ± 0.99 olarak bulunmuştur. Gravida kategorik olarak değerlendirildiğinde, %50.8'i (33 hasta) G1, %29.2'si (19 hasta) G2 ve %15.4'ü (10 hasta) G3 geçmişine sahiptir. Daha yüksek gebelik sayıları nadir olup, G4 hastalar %3.1 (2 hasta), G5 hastalar ise %1.5 (1 hasta) oranında saptanmıştır.

Sigara kullanımı, hastaların %9.2'sinde (6 hasta) mevcutken, %90.8'i (59 hasta) sigara kullanmamaktadır. Sigara kullanan hastaların biyokimyasal ve ultrasonografik ölçümleri ile sigara içmeyenlerin karşılaştırılmasına yönelik analizler çalışmanın ileri bölümlerinde ele alınmıştır.

Ultrasonografik değerlendirmelerde fetüslerin baş-popo mesafesi (Crown-Rump Length, CRL) ortalama 61.28 ± 7.56 mm olarak ölçülmüştür. Ense saydamlığı (NT) ölçümleri ortalama 1.67 ± 0.35 mm olarak tespit edilmiştir. Umbilikal ven kan akımı (UVBF) ortalama 5.26 ± 2.64 ml/dakika olarak ölçülürken, plasenta hacmi ortalaması 41.50 ± 23.93 cm³ olarak bulunmuştur.

PAPP-A değerleri ortalama 3.52 ± 2.29 µg/L olarak saptanmıştır. B-hCG düzeyleri ise ortalama 37.48 ± 25.74 ng/mL olarak ölçülmüştür.

Ultrasonografik değerlendirmelerde umbilikal ven kan akımı (UVBF) ortalama 5.26 ± 2.64 ml/dakika ve plasenta hacmi ise 41.50 ± 23.93 cm³ olarak hesaplanmıştır. Uterin arter mean PI değerleri, ortalama 1.55 ± 0.44 olarak hesaplanmıştır. En düşük değer 0.80, en yüksek değer ise 2.65 olarak tespit edilmiştir.

4.2. Değişkenler arasındaki korelasyon analizi

Aşağıdaki korelasyon tablosu, çalışmada incelenen değişkenler arasındaki ilişkileri detaylı bir şekilde ortaya koymaktadır. CRL ile UVBF ($r = 0.4362, p = 0.0003$) ve CRL ile UV çapı ($r = 0.3945, p = 0.0011$) arasındaki pozitif korelasyonlar, fetal büyümenin plasental ve umbilikal dolaşım üzerindeki dolaylı etkisini ortaya çıkarmaktadır. PAPP-A MoM ile UVBF ($r = 0.2545, p = 0.0408$) ve plasenta hacmi ($r = 0.3063, p = 0.0131$) arasındaki pozitif korelasyonlar, biyokimyasal belirteçlerin gebelik sırasında plasental fonksiyonların bir göstergesi olarak önemli bir rol oynayabileceğini işaret etmektedir. Bununla birlikte, UV çapı ile uterin arter mean PI ($r = -0.3732, p = 0.0024$) ve CRL

($\rho = -0.4220, p = 0.0005$) ile negatif korelasyon, bu dolaşım parametrelerinin fetal gelişim ve plasental direncin kompleks dinamiklerini yansıttığını göstermektedir. Düşük korelasyon katsayıları ve anlamsız sonuçlar (örneğin, BMI ile UVBF, $r = 0.0101, p = 0.9416$), belirli değişkenler arasında güçlü bir ilişki olmadığını ve bu durumun metodolojik sınırlamalar veya biyolojik heterojenlikten kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Genel olarak, bu bulgular, fetal ve maternal parametrelerin gebelik süresince dolaşım sistemine olan etkisini anlamak için önemli ipuçları sunmakta ve ileri analizlerde kullanılacak modelleme çalışmaları için değerli bir temel sağlamaktadır.

Tablo 4.2. Çalışmadaki değişkenler arasındaki Spearman korelasyon analizi

Variable	by Variable	Spearman ρ	Prob> ρ
Uterin arter mean PI	Gravida	0,1297	0,3072
BMI	Gravida	0,2597	0,0555
BMI	Uterin arter mean PI	-0,0240	0,8630
Yaş	Gravida	0,4203	0,0005*
Yaş	Uterin arter mean PI	0,1879	0,1371
Yaş	BMI	0,1343	0,3284
CRL	Gravida	-0,0068	0,9572
CRL	Uterin arter mean PI	-0,4220	0,0005*
CRL	BMI	-0,0099	0,9427
CRL	Yaş	-0,0815	0,5187
B-HCG MoM	Gravida	0,1548	0,2182
B-HCG MoM	Uterin arter mean PI	0,0320	0,8019
B-HCG MoM	BMI	-0,0908	0,5098
B-HCG MoM	Yaş	0,0868	0,4917
B-HCG MoM	CRL	-0,0461	0,7151
PAPP-A MoM	Gravida	-0,0257	0,8388

Variable	by Variable	Spearman ρ	Prob> ρ
PAPP-A MoM	Uterin arter mean PI	-0,2840	0,0230*
PAPP-A MoM	BMİ	-0,1375	0,3168
PAPP-A MoM	Yaş	0,2406	0,0535
PAPP-A MoM	CRL	0,1772	0,1580
PAPP-A MoM	B-HCG MoM	0,2451	0,0491*
NT MoM	Gravida	0,1306	0,2998
NT MoM	Uterin arter mean PI	-0,0387	0,7617
NT MoM	BMİ	0,3580	0,0073*
NT MoM	Yaş	0,0293	0,8166
NT MoM	CRL	0,1616	0,1985
NT MoM	B-HCG MoM	-0,1373	0,2754
NT MoM	PAPP-A MoM	-0,0079	0,9505
TAMXV	Gravida	-0,2573	0,0385*
TAMXV	Uterin arter mean PI	-0,1531	0,2270
TAMXV	BMİ	-0,0521	0,7057
TAMXV	Yaş	-0,1763	0,1601
TAMXV	CRL	0,2787	0,0246*
TAMXV	B-HCG MoM	0,0672	0,5949
TAMXV	PAPP-A MoM	0,1358	0,2806
TAMXV	NT MoM	0,0445	0,7250
UV çap	Gravida	-0,0864	0,4940
UV çap	Uterin arter mean PI	-0,3732	0,0024*
UV çap	BMİ	0,0010	0,9940

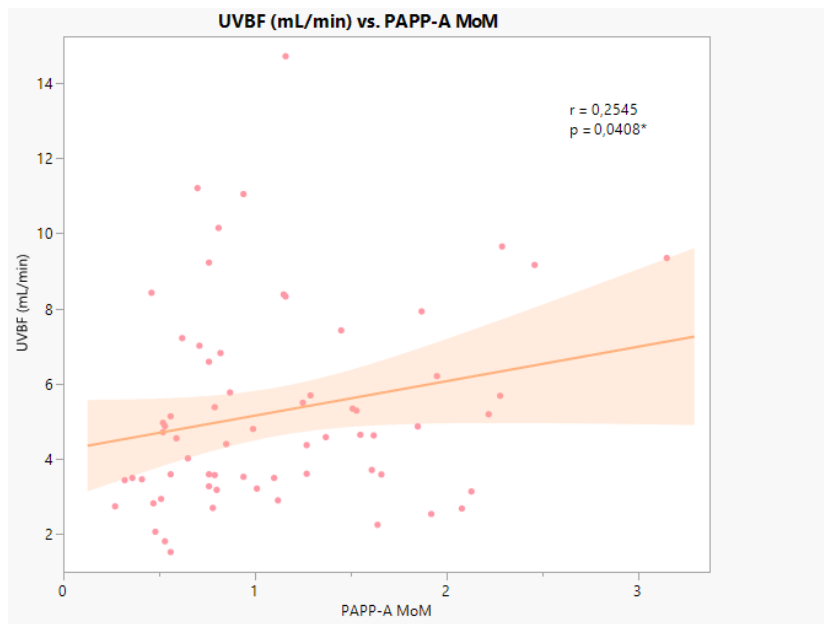
Variable	by Variable	Spearman ρ	Prob> ρ
UV φ ap	Yaş	-0,0310	0,8066
UV φ ap	CRL	0,3945	0,0011*
UV φ ap	B-HCG MoM	-0,0496	0,6950
UV φ ap	PAPP-A MoM	0,2321	0,0628
UV φ ap	NT MoM	0,2500	0,0446*
UV φ ap	TAMXV	0,0900	0,4757
Plasenta volümü	Gravida	0,1734	0,1671
Plasenta volümü	Uterin arter mean PI	-0,1758	0,1646
Plasenta volümü	BMI	-0,2263	0,0966
Plasenta volümü	Yaş	0,1229	0,3295
Plasenta volümü	CRL	0,3663	0,0027*
Plasenta volümü	B-HCG MoM	0,2342	0,0604
Plasenta volümü	PAPP-A MoM	0,3063	0,0131*
Plasenta volümü	NT MoM	0,0192	0,8791
Plasenta volümü	TAMXV	0,0278	0,8258
Plasenta volümü	UV φ ap	0,1930	0,1235
UVBF	Gravida	-0,1647	0,1899
UVBF	Uterin arter mean PI	-0,3876	0,0016*
UVBF	BMI	0,0101	0,9416
UVBF	Yaş	-0,1041	0,4091
UVBF	CRL	0,4362	0,0003*
UVBF	B-HCG MoM	0,0298	0,8136
UVBF	PAPP-A MoM	0,2545	0,0408*

Variable	by Variable	Spearman ρ	Prob> ρ
UVBF	NT MoM	0,2111	0,0914
UVBF	TAMXV	0,5911	<,0001*
UVBF	UV φ	0,8249	<,0001*
UVBF	Plasenta volümü	0,1642	0,1913

4.3. PAPP-A MoM ile UVBF arasındaki ilişki

PAPP-A MoM ve UVBF verilerinin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile analiz edildi ve yapılan normallik testleri sonucunda PAPP-A MoM ve UVBF'nin normal dağılıma uymadığı belirlendi. Normallik varsayımının sağlanamaması nedeniyle korelasyon analizinde Spearman korelasyon testi kullanıldı.

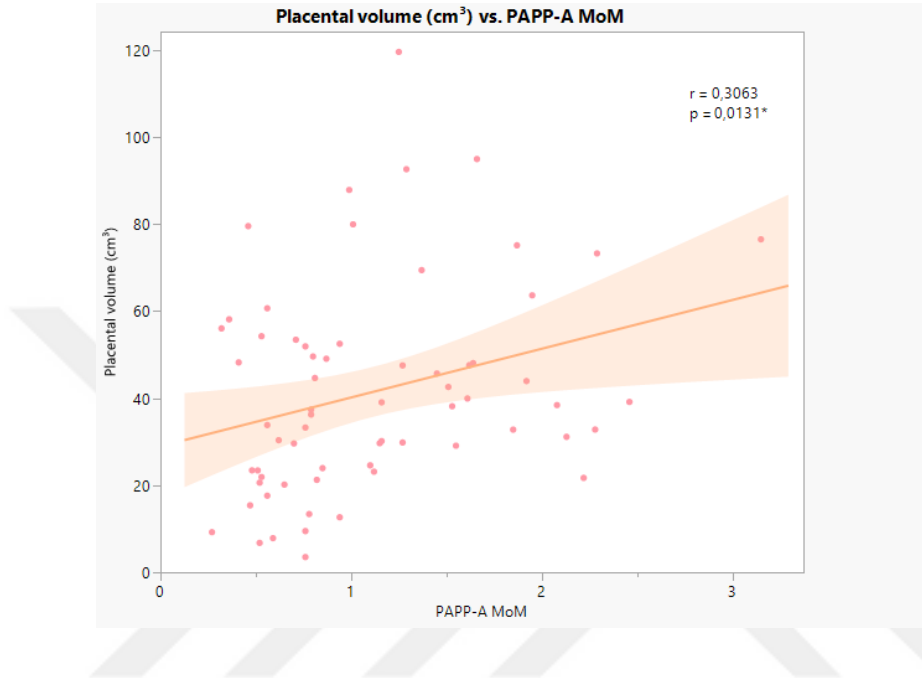
Spearman korelasyon analizi sonucunda, PAPP-A MoM ile UVBF arasında orta düzeyde bir pozitif korelasyon olduğunu ortaya koymuştur ($r = 0.255, p = 0.041$). Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte, açıklanan varyansın düşük olması, UVBF üzerindeki diğer potansiyel belirleyicilerin incelenmesi gerektiğini düşündürmektedir. Grafik, bu ilişkiyi görselleştirmekle birlikte, sonuçların daha geniş bir örneklem üzerinde tekrarlanması ve çok değişkenli analizlerle desteklenmesi önerilmektedir. Korelasyon ilişkisi bir dağılım grafiği ile görselleştirilmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. PAPP-A MoM ile UVBF arasındaki korelasyon analizi

4.4. PAPP-A MoM ve plasenta volümü arasındaki ilişki

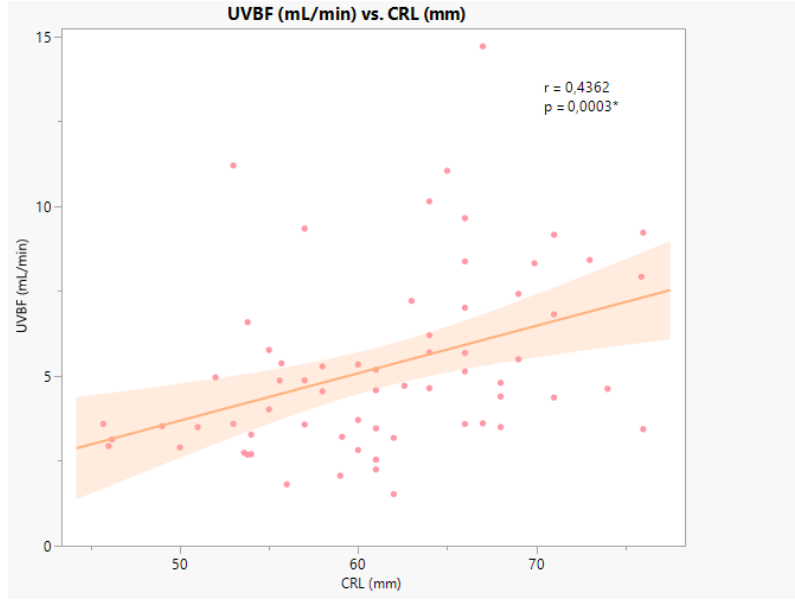
Spearman korelasyon analizi sonuçlarına göre: PAPP-A MoM ile plasenta volümü arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir ilişki ($r = 0,3063, p = 0,013$) olduğunu göstermektedir. Bu da PAPP-A MoM değerleri arttıkça plasenta volümünün de arttığını göstermektedir. Korelasyon ilişkisi bir dağılım grafiği ile görselleştirilmiştir (Şekil 6).



Şekil 6. PAPP-A MoM ile plasenta volümü arasındaki korelasyon analizi

4.5. CRL ve UVBF arasındaki ilişki

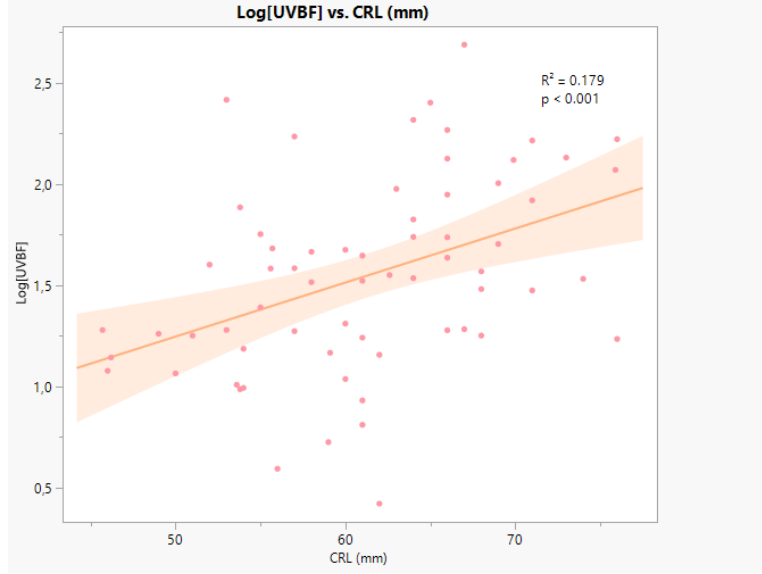
CRL normal dağılım gösterirken ($p = 0.546$), UVBF normal dağılım göstermemiştir ($p < 0.001$). Spearman korelasyon analizi sonuçlarına göre CRL ile UVBF arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde pozitif bir ilişki ($r = 0,4362, p < 0,001$) olduğu saptanmıştır. Korelasyon ilişkisi bir dağılım grafiği ile görselleştirilmiştir (Şekil 7).



Şekil 7. CRL ile UVBF arasındaki korelasyon analizi

Doğrusal regresyon analizi sonuçlarına göre, CRL ile UVBF arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Model, UVBF'deki varyasyonun %16'sını açıklamaktadır ($R^2 = 0.160$). F testi, modelin genel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir ($p = 0.0096$). CRL'nin regresyon katsayısı 0.140 olarak hesaplanmış ve bu katsayı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$). Bu sonuç, fetal CRL'deki her 1 mm'lik artışın UVBF'de ortalama 0.140 ml/dk'lık bir artışla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, fetal büyümeyle birlikte umbilikal kan akışının arttığını ve bu ilişkinin fizyolojik önemini vurgulamaktadır.

Logaritmik dönüşümle yapılan regresyon analizi (**Şekil 8**), CRL ile UVBF arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Model, UVBF'nin logaritmik dönüşümündeki varyasyonun %17.9'unu açıklamaktadır ($R^2 = 0.179$). F testi, modelin genel olarak anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır ($p = 0.00044$). CRL'nin regresyon katsayısı 0.027 olarak hesaplanmış ve bu katsayı yüksek düzeyde istatistiksel anlamlılık göstermiştir ($p < 0.001$). Bu sonuç, fetal CRL'deki her 1 mm'lik artışın logaritmik olarak dönüştürülmüş UVBF üzerinde pozitif ve belirgin bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Logaritmik dönüşüm, UVBF değerlerinin geniş dağılımını normalize ederek, CRL ile UVBF arasındaki ilişkinin daha güçlü bir şekilde ortaya çıkmasına olanak tanımıştır. Bu bulgu, fetal büyüme ile umbilikal venöz kan akışı arasında temel bir bağlantı olduğunu desteklemektedir ve bu ilişkinin doğrusal olmayan bir doğası olabileceğini düşündürmektedir.

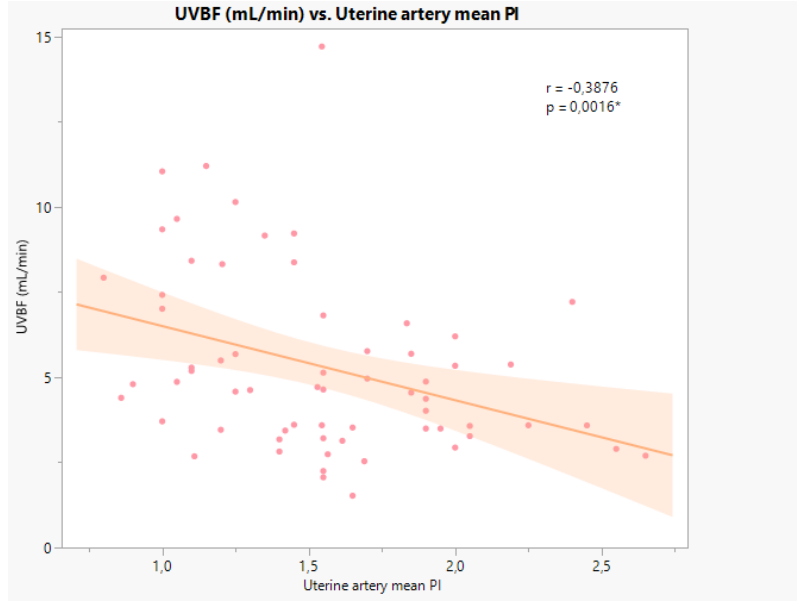


Şekil 8. CRL ile log(UVBF) arasındaki regresyon analizi. Grafikte, CRL'deki artışın log(UVBF) üzerindeki pozitif etkisi gösterilmiştir ($R^2 = 0.179$, $p < 0.001$). Doğrusal regresyon çizgisi ve %95 güven aralığı turuncu renk ile gösterilmiştir.

Bu bulgular, CRL'nin UVBF üzerinde anlamlı bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde, CRL'nin plasental kan akımı ve fetal metabolizma üzerindeki etkisi, fetal sağlığın değerlendirilmesinde önemini vurgulamaktadır. UVBF'nin sağa çarpık dağılımı, logaritmik dönüşüm gibi tekniklerle ele alınarak daha doğru analizler yapılabilir.

4.6. Uterin arter mean PI ile UVBF arasındaki ilişki

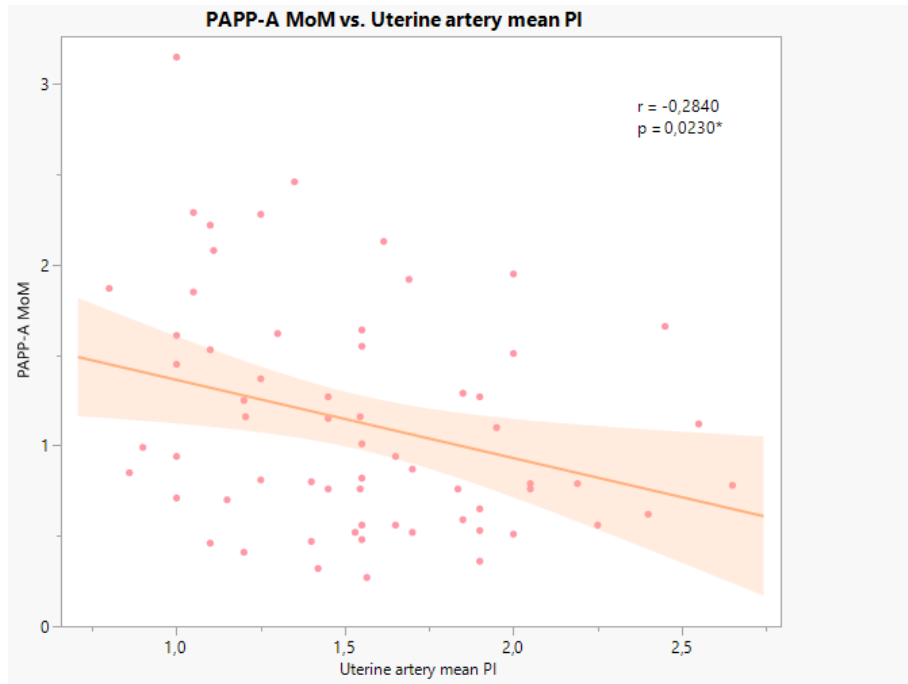
Uterin arter mean PI ile UVBF arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon olduğu görülmektedir ($r = 0,3876$, $p = 0,0016$) (Şekil 9). Bu ilişki, uterin arter mean PI'nin artışının UVBF'de azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Regresyon analizi sonuçları da bu bulguyu desteklemektedir; uterin arter mean PI, UVBF'deki değişimin belirli bir kısmını açıklamaktadır ($R^2 = 0.131$). F testi, modelin genel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir ($p = 0.0033$). Ancak, varyansın çoğunluğunu açıklayamaması nedeniyle, UVBF'yi etkileyen diğer faktörlerin de dikkate alınması gerektiği önerilmektedir. Bu bulgu, uteroplental kan akımı ve fetal hemodinami arasındaki ilişkiye dair önemli ipuçları sağlamaktadır.



Şekil 9. Uterin arter mean PI ile umbilikal ven kan akım (UVBF) arasındaki korelasyon analizi

4.7. Uterin arter mean PI ile PAPP-A MoM arasındaki ilişki

Uterin arter mean PI ile PAPP-A MoM arasında yapılan analiz istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon olduğunu ortaya koymuştur ($r = -0.2840$, $p = 0.0230$) (Şekil 10). Bu bulgu, PAPP-A MoM plasental fonksiyon ve dolayısıyla gebelik sonuçları üzerinde etkili olabileceği hipotezini desteklemektedir.



Şekil 10. Uterin arter mean PI ile PAPP-A MoM arasındaki korelasyon analizi

4.8. Sigara kullanımı ve UVBF arasındaki ilişki

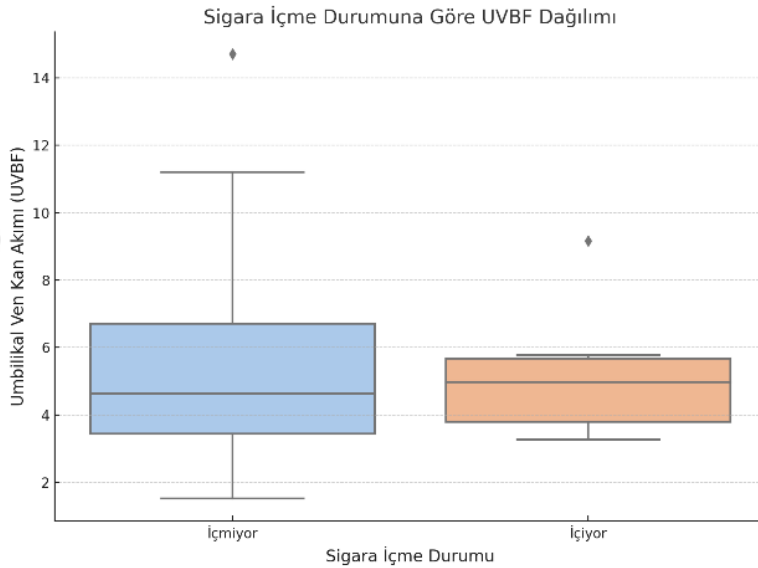
Sigara kullanımı ile UVBF arasındaki ilişkiyi incelemek için iki grup arasındaki UVBF dağılımları karşılaştırılmıştır. Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre, sigara içen ve içmeyen gruplar arasında UVBF açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0.725$). **Şekil 11**, her iki grubun UVBF dağılımlarının oldukça benzer olduğunu görsel olarak desteklemektedir. Bu durum, sigara içme durumunun UVBF üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

1. **Sigara İçenler (6 hasta):**

- Ortalama UVBF: 5.28 ml/dakika
- Standart Sapma: 2.14 ml/dakika
- Min/Max: 3.27–9.16 ml/dakika

2. **Sigara İçmeyenler (59 hasta):**

- Ortalama UVBF: 5.26 ml/dakika
- Standart Sapma: 2.70 ml/dakika
- Min/Max: 1.52–14.71 ml/dakika



Şekil 11. Sigara kullanımına göre umbilikal ven kan akımı (UVBF) değerlerinin dağılımını gösteren boxplot

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda birinci trimester tarama testinde bakılan PAPP-A değerleri ile umbilikal ven kan akımı (UVBF), uterin arter mean PI ve plasenta hacmi gibi parametreler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

1. PAPP-A MoM ile UVBF Arasındaki İlişki

Bizim çalışmamızın birincil amacı PAPP-A MoM ile UVBF arasındaki olası bir korelasyonu tespit etmektir. Çalışmamızda, PAPP-A MoM ile UVBF arasında anlamlı bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r = 0.2545, p = 0.0408$). Hem PAPP-A hem de UVBF, literatürde kötü obstetrik sonuçlarla ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, yaptığımız kapsamlı literatür taramasında PAPP-A ile UVBF arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sınırlı sayıda olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamız bu açıdan dolayı literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır. Gebeliğin ilk trimesterında (11^{+0} ile 13^{+6} hafta arası), maternal PAPP-A konsantrasyonu 0.3 MoM'nin altında olan fetüslerde yapılan bir çalışmada, umbilikal ven kan akışı incelenmiştir. Bu fetüslerden, doğum ağırlığı 10. persentilin altında olan ve umbilikal arter pulsatility indeksinin %95'in üzerinde olduğu gebeliklerde, umbilikal ven kan akışında anlamlı bir azalma bulunmuştur. Bu bulgular, Doppler parametrelerinin gebeliğin ilk trimesterında bile değişmiş olabileceğini desteklemektedir (81,82). Çalışmamızda hasta sayısının 65 ile sınırlı olması ve PAPP-A MoM değeri $<0,4$ olan bir hastanın bulunmaması nedeniyle, hastalar düşük ve yüksek PAPP-A MoM değerlerine sahip gruplar olarak sınıflandırılamamıştır. Uysal ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise düşük PAPP-A değerleri daralmış umbilikal ven çapı ile ilişkilendirilmiştir, ancak UVBF açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (83). Bu çalışma, PAPP-A seviyelerinin tek başına kullanımı yerine UVBF gibi ultrasonografik parametrelerle birlikte değerlendirilmesinin, bu biyobelirtecin tanısal doğruluğunu potansiyel olarak artırabileceği yönündedir.

PAPP-A literatürde birçok kötü obstetrik komplikasyonla ilişkilendirilmiştir. Örneğin bazı çalışmalar, ektopik gebeliklerde birinci trimester da serum PAPP-A seviyelerinin düşük veya tamamen yok olduğunu kaydetmiştir. Ancak çoğu çalışma, serum

biyobelirteçlerinin bir kombinasyonunun daha güvenilir sonuçlara yol açtığını desteklemiştir (84–87).

Düşük PAPP-A seviyeleri ile gebelik kaybı arasındaki ilişki de birçok çalışmada gösterilmiştir (88–90). Goetzl ve arkadaşları, 7.932 gebeliği içeren bir çalışmada, düşük PAPP-A seviyelerinin, anne yaşı ve ırk için lojistik regresyon analizi yapıldıktan sonra bile, erken kayıplarla bireysel olarak ilişkilendirildiğini, normal değerlerin ise düşük gebelik kaybı riski sunduğunu ortaya koymuştur (90). 2008 yılında Dugoff ve arkadaşları, fetüs kaybı için hasta spesifik risk geliştirmeye yönelik başka bir çalışma sunmuştur (89). FaSTER (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk, Birinci ve İkinci Trimester Risk Değerlendirmesi) çalışmasında 36.014 kadından 421'i olumsuz sonuç yaşamış ve sonuçlar fetal kayıp haftasına göre iki gruba ayrılmıştır (< 24 veya > 24 hafta). Bulgular, incelenen tüm biyobelirteçlerle yüksek tespit oranları göstermiş ve sadece PAPP-A fetal kayıp için bir belirteç olmamıştır (91). Ek olarak, 2009 yılında Scott ve arkadaşları, PAPP-A seviyeleri düşük olduğunda (normal karyotipe sahip olsa bile) olumsuz sonuç ve fetal kayıp riskinin arttığını bildirmiştir (PAPP-A MoM $< 0,2$ için %12) (92). Tüm çalışmalarda, PAPP-A seviyelerinin %5'lik persentilin altında olması, olumsuz gebelik sonuçları ve artmış fetal kayıp riski ile ilişkilendirilmiştir (89,90,92).

Çeşitli çalışmalar PAPP-A'yı diğer belirteçlerle birlikte ölü doğum için de olası bir öngörücü olarak test etmiştir (93). 2002 yılında Smith ve arkadaşları, 8.839 hamile kadının sonuçlarını analiz ettikleri bir çalışma gerçekleştirmiştir (94). Araştırmacılar, birinci ve erken ikinci trimesterde PAPP-A seviyeleri en düşük %5'lik persentilde olan kadınların intrauterin ölüm olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu durum, IGF sisteminin gebelik sonucunda önemli bir rol oynadığını işaret etmektedir. Aynı sonuçlar, 2004 yılında Dugoff ve arkadaşları tarafından da rapor edilmiştir (91). 10 hafta 3 gün ile 13 hafta 6 gün arasındaki 34.271 gebelikten 95'i (%0,28) 24. haftadan önce intrauterin ölümle sonuçlanmıştır (P-değeri 0,02). Yazarlar, diğer bulgularla birlikte, birinci trimesterde düşük PAPP-A seviyelerinin ≤ 24 hafta intrauterin fetal ölümle ilişkili olduğunu sonucuna varmıştır.

Benzer sonuçlar, 2014 yılında Marleen ve arkadaşları tarafından da bildirilmiş ve intrauterin fetal ölümle sonuçlanan gebeliklerde PAPP-A seviyelerinin önemli ölçüde daha düşük olduğu belirtilmiştir (0,25 MoM, interquartil aralık (IQR) 0,20 - 0,31; p 0,009). Ayrıca, 2017 yılında Kaijomaa ve arkadaşlarının çalışmasında, düşük PAPP-A

seviyelerine sahip hastalar arasında dokuz (%0,9) ölü doğum kaydedilmiş, kontrol grubunda ise hiçbir ölü doğum gözlenmemiştir (95,96).

PAPP-A'nın fetal gelişimle ilişkisini belirlemede önemli bir parametre, birinci trimester taramalarının sağladığı doğru gebelik tarihlemesidir. Ancak büyüme kısıtlılığı SGA olarak %5'lik persentilin altı şeklinde sıkı bir şekilde tanımlandığında, çalışmalar genellikle daha yüksek bir olumsuz sonuç riski taşıyan yenidoğan oranlarını göstermektedir. Buna karşın, SGA'nın %10'luk persentilin altı olarak kabul edildiği çalışmalarda risk oranı daha düşük bulunmuştur. Buna göre, özellikle tek bir belirteç olarak kullanıldığında, PAPP-A seviyeleri %1'lik persentilin altında olduğunda FGR için güçlü bir pozitif prediktif değer (PPV) taşımaktadır (%15.8 ve %24-%26, sırasıyla SGA'nın %5'lik ve %10'luk persentilin altı için) (89,92,97).

Buna karşın, PAPP-A < %5'lik persentil raporları, birçok araştırmacıyı, duyarlılığı ve özgüllüğü artırmak için diğer göstergelerle, hatta ikinci trimester belirteçleriyle kombinasyon yapmaya yöneltmiştir. Bu göstergeler genellikle anneye ait risk faktörleri, fetal rutin parametreler, Doppler ölçümleri ve 14. haftadan sonra birinci trimester anne serum belirteçlerinin gelişiminin izlenmesini içerir.

2006 yılında, Smith ve arkadaşları, maternal serumda AFP ve PAPP-A seviyelerini olumsuz sonuçlarla ilişkilendirmek için 8,483 kadını kapsayan bir çalışma sunmuştur (98). AFP > %95'lik persentil ve PAPP-A < %5'lik persentil seviyelerinin birlikte olduğu durumlarda, SGA için %32.1 olasılık bildirilmiş ve bu tür sonuçlara sahip kadınlar için fetal gelişim izlenmesinin zorunlu olduğu önerilmiştir.

Benzer şekilde, düşük birinci trimester serum PAPP-A seviyesinin fetal büyümeyi doğru bir şekilde öngörüp öngöremeyeceğini değerlendirmek için Fox ve arkadaşları, 239 hamile kadını içeren bir çalışma rapor etmiş ve bu kadınlardan 25'inde düşük PAPP-A (< %5'lik persentil) bulunmuştur. İkinci trimester ultrason incelemesi yapılan ve fetal büyüme kısıtlılığına dair en az bir belirteci olan (tahmini fetal ağırlık %25'lik persentilin altında, belirlenen gebelik yaşına göre yedi günden fazla büyüme gecikmesi veya baş-karın çevresi oranı > %90'lık persentil) bu hastalarda, doğum ağırlığı < %10'luk persentil oranı %47.8, doğum ağırlığı < %5'lik persentil oranı ise %21.7 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, PAPP-A < %5'lik persentil ve ikinci trimester fetal büyüme kısıtlılığı bulunan gebeliklerde zayıf perinatal sonuçların oldukça olası olduğunu desteklemektedir (9).

Aynı şekilde, Cooper ve arkadaşları da aynı yıl, 18-22 gebelik haftalarında düşük anne serum PAPP-A seviyesi (< 0.4 MoM) ve pozitif uterin arter Doppler ($PI > 1.45$) ile olumsuz gebelik sonuçları arasında olası bir ilişkiyi değerlendirmek için prospektif bir müdahale çalışması rapor etmiştir. Bu hastalar arasında, SGA olasılığı 18 haftada %36 ve 22 haftada %64 olarak bulunmuştur (99).

PAPP-A'nın preeklampsi için bir prediktör olarak güvenilirliğini test eden birçok çalışma, pozitif sonuçlar bildirmiştir. PAPP-A, tek başına veya plasental protein-13, plasental büyüme faktörü, uterin arter pulsatility indeksi ve inhibin A gibi diğer belirteçlerle birlikte test edildiğinde, umut verici bir prediktör olarak görülmüştür (100–102).

Bazı raporlar, preeklampsi geliştiren kadınlarda PAPP-A seviyelerinin kontrol gruplarından farklı olmadığını gösterse de birçok çalışma tam tersini bildirmiştir (103–105). 2002 yılında, birinci trimester PAPP-A'nın preeklampsi ile ilişkisini test eden ilk çok merkezli çalışma yayımlandı. 8,839 kadının 8-14 hafta arasında değerlendirildiği çalışmada, PAPP-A seviyesi en düşük %5'lik dilimde olan grupta preeklampsi riskinin arttığı rapor edildi (ayarlanmış OR, 2.3; %95 CI 1.6-3.3) (94).

Benzer şekilde, 2004 yılında Dugoff ve arkadaşları, PAPP-A seviyesi %5'lik persentilin altında olan kadınların preeklampsi ve diğer olumsuz sonuçlar yaşama olasılığının daha yüksek olduğunu destekledi (91). Bu sonuçlar, Zwahlen ve arkadaşları tarafından 52 preeklampsi vakasında ve 2009'da Poon ve arkadaşları tarafından iki farklı çalışmada da doğrulandı (106–108).

İkinci trimester PAPP-A seviyeleri ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar oldukça azdır. 2003 yılında Bersinger ve arkadaşları, erken ikinci trimesterde düşük maternal serum PAPP-A seviyeleri bildirirken (53 vaka), geç ikinci trimesterde fark bulamamıştır. Benzer şekilde, 2011'de D'Anna ve arkadaşları, preeklampsi tahmini için en iyi dönemin ikinci trimesterin başlangıcı olabileceğini savunmuş ve bu kadınlarda PAPP-A seviyesinin < 0.3 MoM olduğunu rapor etmiştir. Ancak, 2012'de Bestwick ve arkadaşları, ikinci trimesterin erken dönem PAPP-A seviyesi ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi doğrulamıştır (109–111).

1977'den beri artmış üçüncü trimester serum PAPP-A seviyeleri preeklampsi ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, şu anda üçüncü trimesterde ölçülen PAPP-A'nın preeklampsi için prognostik bir faktör olabileceğini destekleyen veri bulunmamaktadır. Bazı çalışmalar,

serum PAPP-A seviyelerindeki farklılıkların yalnızca albuminüri (şiddetli preeklamps) olan kadınlarda gözlemlendiğini, bazıları ise fark olmadığını bildirmiştir (112–114).

Çalışmamızda odaklandığımız bir diğer parametre ise umbilikal ven kan akımıydı. Fetal büyüme, plasental dolaşım ile yakından ilişkilidir; bu nedenle, fetal büyüme kısıtlılığı yaşayan fetüslerde umbilikal ven kan akışının değişmiş olabileceği şaşırtıcı değildir.

Ferrazzi ve arkadaşları fetal büyüme kısıtlılığı durumunda umbilikal ven kan akış hızının, normal büyüyen fetüslerle karşılaştırıldığında gebelik boyunca önemli ölçüde azaldığını tespit etmiştir. Bu bulgu, umbilikal ven kan akışının fetal büyümenin yararlı bir prediktörü olabileceğini düşündürmektedir. Büyüme kısıtlılığı olan fetüslerde, tahmini fetal ağırlığa normalize edilmiş umbilikal ven kan akışı, kontrol grubunda 117 ± 30 ml/dk/kg iken, 98 ± 19 ml/dk/kg olarak ölçülmüştür ($p < 0.001$). Elektif doğum öncesi anormal kalp hızı gösteren büyüme kısıtlı fetüslerde ise bu fark daha da büyüktü; bu fetüslerde umbilikal ven kan akışı, kontrol grubunda 124 ± 30 ml/dk/kg iken, 63 ± 22 ml/dk/kg olarak tespit edilmiştir ($p < 0.001$) (74).

Rigano ve arkadaşları, büyüme kısıtlılığı olan 21 fetüsü kapsayan bir uzunlamasına çalışmada, tahmini fetal ağırlığa normalize edilmiş umbilikal ven kan akışının ikinci trimesterden itibaren azaldığını göstermiştir. Bu fetüslerden 15'inde doğuma kadar umbilikal ven kan akışı 10. persentilin altında bulunmuştur (115).

Kardiyak yeniden şekillenme ile ilgili yapılan son araştırmalar, fetal büyüme kısıtlılığında azalmış umbilikal ven kan akışı ile bu yeniden şekillenme arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (116). Özellikle büyüme kısıtlılığı ile komplike olmuş gebeliklerde, sferisite indeksi ile karın çevresine normalize edilmiş umbilikal ven kan akışı arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Bu bulgu önemlidir çünkü prenatal dönemde meydana gelen kardiyovasküler değişikliklerin yaşamın ilerleyen dönemlerinde de devam ederek kardiyovasküler morbidite riskini artırabileceği yönündeki fetal programlama teorisini desteklemektedir (117,118).

Plasental hipoperfüzyon ile ilgili yapılan bir çalışmada, doğum ağırlığı 10. persentilin altında olan tekil gebeliklerden alınan plasenta örnekleri incelenmiştir. 51 plasentada, histolojik olarak plasental hipoperfüzyon ile uyumlu bulgular gözlenmiş ve hipoperfüze plasentalarda umbilikal ven kan akışında azalma belirgin hale gelmiştir (119).

Geç dönem fetal büyüme kısıtlılığı olan fetüsleri içeren prospektif bir çalışmada, tanı anında karın çevresine normalize edilmiş umbilikal ven kan akışının, olumsuz

sonuçların öngörülmesinde serebro-plasental orandan daha yüksek bir prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (120). Hamidi ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, gestasyon yaşına göre küçük olan fetüslerde mutlak umbilikal ven kan akışının azalmadığı, ancak karın çevresine normalize edilmiş umbilikal ven kan akışı %10'un altına düşen fetüslerin sayısının kontrol grubuna göre arttığı bulunmuştur. Bu bulgu, umbilikal ven kan akışının “anatomik olarak küçük” fetüslerde bile fetal distresin daha hassas bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir (121).

Sonuç olarak, çeşitli çalışmalar fetal büyüme kısıtlılığı durumunda umbilikal ven kan akışının azaldığını göstermiştir. Bu bulgular, büyüme kısıtlılığı olan fetüslerin tanı ve/veya yönetiminde umbilikal ven kan akışının kullanımına yönelik bir fırsat penceresi açmaktadır; ancak, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Fetal makrozomi ile komplike olmuş gebeliklerde umbilikal ven kan akışının arttığı bildirilmiştir. Bu artış, özellikle gebeliğin ikinci yarısında karaciğer perfüzyonunun artmasını sağlamaktadır. Ebbing ve çalışma arkadaşları, doğum ağırlığı %90'ın üzerinde olan yenidoğanlara sahip 29 sağlıklı, diyabetik olmayan gebeyi içeren bir çalışmada, umbilikal ven kan akışının daha yüksek olduğunu tespit etmiştir (122).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, tahmini fetal ağırlık ve maternal faktörleri içeren modeller, fetal makrozomiyi öngörmeye %72.4'lük ve %77.0'lık bir AUC değerine sahipken, 36. gebelik haftasında değerlendirilen umbilikal ven kan akışının eklenmesiyle, 4000 gramın üzerinde doğum ağırlığı olan fetüslerin tespitinde bu değer anlamlı derecede artarak %85.1'e ulaşmıştır (123). Ayrıca, Rizzo ve çalışma arkadaşları, umbilikal ven kan akışının 11-14. haftalarda bile gestasyon yaşına göre büyük fetüslerle bağımsız olarak ilişkili olduğunu ve doğumda gestasyon yaşına göre büyük olmanın öngörülmesini iyileştirdiğini göstermiştir (124).

Rizzo ve arkadaşlarının çalışmasında UVBF'nin makrozomi öngörüsünde maternal ve biyokimyasal parametrelere ek olarak tanısal doğruluğu artırdığı gösterilmiştir. UVBF'nin, abdominal çevreye normalize edilerek değerlendirilmesi, bu parametrenin tanısal potansiyelini daha da artırmaktadır (124).

Bununla birlikte, literatür taraması UVBF'nin yalnızca tek bir ölçümle değerlendirilmesinin sınırlı olabileceğini vurgulamaktadır. UVBF'nin, gestasyonel haftalara göre dinamik bir değişken olduğu göz önünde bulundurulduğunda, daha uzun süreli prospektif çalışmalarla bu değişkenin takip edilmesi gereklidir. Ayrıca, UVBF'nin

ölçülmesinde kullanılan ultrasonografik tekniklerin standardizasyonu da önem taşımaktadır. Literatürde, cihaz, operator ve ölçüm tekniği kaynaklı değişkenliklerin UVBF ölçümlerinde farklılıklara yol açabileceği belirtilmiştir (125). Ozawa ve arkadaşları daha önce UVBF'nin intra-abdominal ölçümünün serbest loop ölçümlerine kıyasla daha az varyans gösterdiğini ve daha güvenilir referans değerler sunduğunu ortaya koymuştur. İlgili çalışmada 208 vaka değerlendirilmiş ve $p < 0.05$ seviyesinde anlamlılık elde edilmiştir (126). Çalışmamızda da benzer bir yaklaşım benimsenmiş ve ölçümlerin tutarlılığını artırmak için standart protokoller uygulanmıştır. Çalışmamızda 65 vaka dahil edilmiş olup vaka sayısının düşük olması istatistiksel gücün daha sınırlı olmasına yol açmıştır. Ancak ölçümlerin aynı cihaz ve eğitilmiş bir perinatolog tarafından yapılmış olması varyasyonları minimize etmiştir.

2. PAPP-A MoM ve plasenta volümü arasındaki ilişki

PAPP-A MoM ile plasenta volümü arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif bir ilişki ($r = 0,3063, p = 0,013$) olduğunu görmekteyiz. Bu da PAPP-A MoM değerleri arttıkça plasenta volümünün de arttığını göstermektedir. Korelasyon ilişkisi bir dağılım grafiği ile görselleştirilmiştir. 2011 yılında 3.104 gebe kadını içeren yapılan bir çalışmada PAPP-A MoM değerleri ile plasenta hacmi ölçülmüş ve doğum ağırlığı persentilinin tahminindeki rolü araştırılmış. Bu çalışmada da plasenta hacmi ile PAPP-A arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r = 0.268, p < 0.0001$) (127). Benzer şekilde Rizzo ve arkadaşları, düşük PAPP-A seviyelerine sahip gebelerde birinci trimesterde plasental vaskülarizasyonda farklılıklar görmüş ve bu farklılıkların değişmiş 3D plasental Doppler indeksleriyle ilişkilendirmiştir (128).

3. CRL ve UVBF arasındaki ilişki

Analizlerimizin sonucuna göre CRL ile UVBF arasında istatistiksel olarak anlamlı ve orta düzeyde pozitif bir ilişki ($r = 0,436, p < 0,001$) olduğu saptanmıştır. Korelasyon ilişkisi bir dağılım grafiği ile görselleştirilmiştir. Doğrusal regresyon analizi sonuçlarına göre, CRL'nin regresyon katsayısı 0.140 olarak hesaplanmış ve bu katsayı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$). Bu sonuç, fetal CRL'deki her 1 mm'lik artışın UVBF'de ortalama 0.140 ml/dk'lık bir artışla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, fetal büyümeyle birlikte umbilikal kan akışının arttığını ve bu ilişkinin fizyolojik önemini vurgulamaktadır. 2010 yılında Rizzo ve arkadaşları tarafından yürütülen kesitsel bir çalışmada 162 gebe hasta, 11⁺⁰ ve 13⁺⁶ gebelik haftaları arasında incelenmiş ve UV çapı, UV zaman ortalama maksimum hızı ve UVBF için referans aralıklar belirlenmiştir.

İncelenen gebelik haftaları arasında UV çapı ($r = 0.729$, $p < 0.0001$), TAMXV ($r = 0.691$, $p < 0.0001$) ve UVBF'de ($r = 0.777$, $p < 0.0001$) anlamlı bir artış tespit edilmiş. UVBF'nin, 11. haftada 2.26 ml/dk'dan 13⁺⁶ haftada 15.62 ml/dk'ya yükseldiği görülmüş. Bu bulgular bizim analizimizle uyumludur.

4. Uterin arter mean PI ile UVBF arasındaki ilişki

Uterin arter mean PI ile UVBF arasında anlamlı ve negatif bir korelasyon olduğu görülmektedir ($r = -0.32$, $p = 0.011$). Bu ilişki, uterin arter mean PI'nin artışının UVBF'de azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Regresyon analizi sonuçları da bu bulguyu desteklemektedir; uterin arter mean PI, UVBF'deki değişimin belirli bir kısmını açıklamaktadır. Ancak, varyansın çoğunluğunu açıklayamaması nedeniyle, UVBF'yi etkileyen diğer faktörlerin de dikkate alınması gerektiği önerilmektedir. Bu bulgu, uteroplental kan akımı ve fetal hemodinami arasındaki ilişkiye dair önemli ipuçları sağlamaktadır. Geç başlangıçlı SGA tekil gebeliklerden oluşan bir kohort analizinde, uterin arter doppler ve UVBF'nin plasental hipoperfüzyon için bir belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (129). Ancak literatürde uterin arter Doppler verileri ile UVBF arasındaki ilişkiyi değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

5. Uterin arter mean PI ile PAPP-A MoM arasındaki ilişki

Analizimizler doğrultusunda uterin arter mean PI ile PAPP-A MoM arasında anlamlı bir negatif korelasyon olduğu ortaya çıkmıştır ($r = -0.28$, $p = 0.02$). Bu bulgu, PAPP-A MoM plasental fonksiyon ve dolayısıyla gebelik sonuçları üzerinde etkili olabileceği hipotezini desteklemektedir. İlk trimesterde ölçülen uterin arter PI ve serum PAPP-A düzeylerinin, gebelikteki hipertansif bozuklukların ve FGR'nin değerli prediktörleri olduğu birçok çalışma tarafından kanıtlanmıştır (129–131). Cooper ve arkadaşları da 18-22 gebelik haftalarında düşük anne serum PAPP-A seviyesi (< 0.4 MoM) ve pozitif uterin arter Doppler ($PI > 1.45$) ile olumsuz gebelik sonuçları arasında olası bir ilişkiyi değerlendirmek için prospektif bir müdahale çalışması rapor etmiştir. Bu hastalar arasında, SGA olasılığı 18 haftada %36 ve 22 haftada %64 olarak bulunmuştur (99). Ancak literatürde ilk trimesterde PAPP-A değerleri ile uterin arter Doppler bulguları arasındaki korelasyonu inceleyen bir çalışmaya rastlamadık.

6. Sigara kullanımı ve UVBF arasındaki ilişki

Sigara kullanımı ile UVBF arasındaki ilişkiyi incelemek için iki grup arasındaki UVBF dağılımları karşılaştırılmıştır. Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre, sigara içen

ve içmeyen gruplar arasında UVBF açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0.725$). Sigara kullanımının UVBF üzerindeki etkisinin anlamlı bulunmaması, örneklem büyüklüğü ve sigara kullanan gebelerin az sayıda olması nedeniyle sınırlı olabilir. Ancak, literatürde sigaranın plasental vaskülarizasyonda bozulmalara ve fetal hipoksiye yol açtığına dair kuvvetli kanıtlar mevcuttur (132,133). UVBF'nin sigara gibi dış etkenlerle ilişkisini anlamak için daha geniş çapta çalışmalar yapılması gerekmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hem PAPP-A hem de UVBF, literatürde kötü obstetrik sonuçlarla ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, yaptığımız kapsamlı literatür taramasında PAPP-A ile UVBF arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sınırlı sayıda olduğu gözlemlenmiştir. Ancak yapılan sınırlı sayıda çalışmada PAPP-A seviyelerinin tek başına kullanımı yerine UVBF gibi ultrasonografik parametrelerle birlikte değerlendirilmesinin, bu biyobelirtecın tanısal doğruluğunu potansiyel olarak artırabileceğı yönündedir.

Çalışmanızda, PAPP-A MoM ile UVBF arasında anlamlı bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r = 0.2545, p = 0.0408$). Ancak bu çalışmanın örneklem büyüklüğü, bulguların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Ancak, PAPP-A ve UVBF gibi biyobelirteçlerin gebelik komplikasyonlarının erken dönemde tespiti için potansiyel taşımasından dolayı, gelecekte daha geniş popülasyonlarda desteklenmesi gereken önemli bilgiler sunmaktadır.

Bu yaklaşım, hem fetal büyüme kısıtlılığı hem de makrozomi gibi zıt sonuçların öngörülmesinde faydalı olabilir.

UVBF'nin klinik kullanımını arttırmak için öneriler:

1. Uzun süreli prospektif çalışmalar: UVBF'nin gestasyonel haftalara göre dinamik değişimleri takip edilmedilir.
2. Standardizasyon: ölçüm teknikleri ve referans değerlerin uluslararası standardizasyonu sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Lin TM, Halbert SP, Spellacy WN. Measurement of Pregnancy-Associated Plasma Proteins during Human Gestation.
2. Shiefa S, Amargandhi M, Bhupendra J, Moulali S, Kristine T. First trimester maternal serum screening using biochemical markers PAPP-A and Free β -hCG for down syndrome, patau syndrome and edward syndrome. Vol. 28, Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2013. p. 3–12.
3. Bersinger NA, Ødegård RA. Second- and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Jan;83(1):37–45.
4. Lau H, Amarasekara C, Uppal T. Low PAPP-A: what are the clinical implications? *Australas J Ultrasound Med*. 2012 Feb 1;15(1):26–8.
5. Petry CJ, Ong KK, Hughes IA, Acerini CL, Frystyk J, Dunger DB. Early pregnancy-associated plasma protein a concentrations are associated with third trimester insulin sensitivity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017 Jun 1;102(6):2000–8.
6. Shah KH, Anjum A, Nair P, Bhat P, Bhat RG, Bhat S. Pregnancy associated plasma protein a: An indicator of adverse obstetric outcomes in a south india population. *Turk J Obstet Gynecol*. 2020;17(1):40–5.
7. Oxvig C. The role of PAPP-A in the IGF system: location, location, location. *J Cell Commun Signal*. 2015 Jun 9;9(2):177–87.
8. Hoseini MS, Sheibani S, Sheikhvatan M. The evaluating of pregnancy-associated plasma protein-A with the likelihood of small for gestational age. *Obstet Gynecol Sci*. 2020;63(3):225–30.
9. Fox NS, Shalom D, Chasen ST. Second-trimester fetal growth as a predictor of poor obstetric and neonatal outcome in patients with low first-trimester serum pregnancy-associated plasma protein-A and a euploid fetus. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009 Jan;33(1):34–8.
10. Luewan S, Teja-Intr M, Sirichotiyakul S, Tongsong T. Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia. *Singapore Med J*. 2018 Jan 1;59(1):55–9.
11. Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. 2009 May 1;53(5):812–8.
12. Singh S, Singh P. Effect of first trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein: a level on fetomaternal outcome. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2019 Dec 26;9(1):87.

13. Reynolds TM, Reynolds P. Down's syndrome screening: a controversial test, with more controversy to come! [Internet]. Vol. 53, J Clin Pathol. 2000. Available from: www.jclinpath.com
14. Rudolph AM. Circulation Research BRIEF REVIEW Distribution and Regulation of Blood Flow in the Fetal and Neonatal Lamb [Internet]. Available from: <http://ahajournals.org>
15. Rizzo G, Capponi A, Cavicchiop O, Vendola M, Arduini D. Low cardiac output to the placenta: An early hemodynamic adaptive mechanism in intrauterine growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008 Aug;32(2):155–9.
16. Vimpeli T, Huhtala H, Wilsgaard T, Acharya G. Fetal cardiac output and its distribution to the placenta at 11-20 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009 Mar;33(3):265–71.
17. Holzgreve W, Hogge WA, Golbus MS. Chorion villi sampling (CVS) for prenatal diagnosis of genetic disorders: first results and future research. Vol. 17, *Europ. J. Obstet. Gynec. reprod. Biol.* 1984.
18. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. Vol. 54, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. John Wiley and Sons Ltd; 2019. p. 442–51.
19. Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2017.
20. WALD NJ, DENSEM JW, GEORGE L, MUTTUKRISHNA S, KNIGHT PG. PRENATAL SCREENING FOR DOWN'S SYNDROME USING INHIBIN-A AS A SERUM MARKER. *Prenat Diagn*. 1996 Feb;16(2):143–53.
21. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ*. 1988 Oct 8;297(6653):883–7.
22. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum α -fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Apr;148(7):886–94.
23. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn*. 1987 Nov 21;7(9):623–30.
24. WALD NJ, CUCKLE HS, DENSEM JW, NANCHAHAL K, CANICK JA, HADDOW JE, et al. Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *BJOG*. 1988 Apr 19;95(4):334–41.
25. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*. 1992 Apr 4;304(6831):867–9.

26. De Biasio P, Siccardi M, Volpe G, Famularo L, Santi F, Canini S. First-trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency measurement with free β -hCG and PAPP-A between 10 and 13 weeks of pregnancy—the combined test. *Prenat Diagn*. 1999 Apr;19(4):360–3.
27. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2009 Jan 21;33(1):18–22.
28. Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009 Mar;33(3):259–64.
29. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagiotti N, Nicolaides KH. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017 Jun 26;49(6):714–20.
30. Comas C. Measurement of nuchal translucency as a single strategy in trisomy 21 screening: should we use any other marker? *Obstetrics & Gynecology*. 2002 Oct;100(4):648–54.
31. Nicolaides KH, Azar G, Snijders RJM, Gosden CM. Fetal Nuchal Oedema: Associated Malformations and Chromosomal Defects. *Fetal Diagn Ther*. 1992;7(2):123–31.
32. Benacerraf BR, Gelman R, Frigoletto FD. Sonographic Identification of Second-Trimester Fetuses with Down's Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1987 Nov 26;317(22):1371–6.
33. Mulvey S, Baker L, Edwards A, Oldham J, Shekleton P, Wallace EM. Optimising the timing for nuchal translucency measurement. *Prenat Diagn*. 2002 Sep 13;22(9):775–7.
34. Whitlow BJ, Economides DL. The optimal gestational age to examine fetal anatomy and measure nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1998 Apr 24;11(4):258–61.
35. Firth HV, Huson SM, Boyd PA, Chamberlain PF, MacKenzie I, Morriss-Kay GM. Analysis of limb reduction defects in babies exposed to chorionic villus sampling. *The Lancet*. 1994 Apr;343(8905):1069–71.
36. Firth HV, Boyd PA, Lindenbaum RH, Huson SM, Chamberlain P, Mackenzie IZ. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days' gestation. *The Lancet*. 1991 Mar;337(8744):762–3.
37. Green JJ, Hobbins JC. Abdominal ultrasound examination of the first-trimester fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Jul;159(1):165–75.
38. Braithwaite JM, Armstrong MA, Economides DL. Assessment of fetal anatomy at 12 to 13 weeks of gestation by transabdominal and transvaginal sonography. *BJOG*. 1996 Jan 19;103(1):82–5.

39. Gembruch U, Knöpfle G, Bald R, Hansmann M. Early diagnosis of fetal congenital heart disease by transvaginal echocardiography. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1993 Sep 5;3(5):310–7.
40. Johnson P, Sharland G, Maxwell D, Allan L. The role of transvaginal sonography in the early detection of congenital heart disease. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1992 Jul 5;2(4):248–51.
41. Dolkart LA, Reimers FT. Transvaginal fetal echocardiography in early pregnancy: Normative data. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Sep;165(3):688–91.
42. Snijders RJM, Sebire NJ, Souka A, Santiago C, Nicolaides KH. Fetal exomphalos and chromosomal defects: relationship to maternal age and gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1995 Oct 4;6(4):250–5.
43. Timor-Tritsch IE, Warren WB, Peisner DB, Pirrone E. First-trimester midgut herniation: A high-frequency transvaginal sonographic study. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Sep;161(3):831–3.
44. Sebire NJ, Von Kaisenberg C, Rubio C, Snijders RJM, Nicolaides KH. Fetal megacystis at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1996 Dec 22;8(6):387–90.
45. Rosati P, Guariglia L. Transvaginal sonographic assessment of the fetal urinary tract in early pregnancy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1996 Feb 22;7(2):95–100.
46. Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SP, de Lourdes Brizot M, Nicolaids KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *BJOG*. 1995 Dec 19;102(12):957–62.
47. Snijders R, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides K. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *The Lancet*. 1998 Aug;352(9125):343–6.
48. Banerjee P, Fazleabas AT. Extragonadal actions of chorionic gonadotropin. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011 Dec 17;12(4):323–32.
49. Reis FM, D’Antona D, Petraglia F. Predictive Value of Hormone Measurements in Maternal and Fetal Complications of Pregnancy. *Endocr Rev*. 2002 Apr 1;23(2):230–57.
50. Butler SA, Iles RK. The Free Monomeric Beta Subunit of Human Chorionic Gonadotrophin (hCGβ) and the Recently Identified Homodimeric Beta-Beta Subunit (hCGββ) both Have Autocrine Growth Effects. *Tumor Biology*. 2004;25(1–2):18–23.
51. Lin TM, Halbert SP, Spellacy WN. Measurement of Pregnancy-Associated Plasma Proteins during Human Gestation. *Journal of Clinical Investigation*. 1974 Sep 1;54(3):576–82.

52. Sinosich MJ. Molecular characterization of pregnancy-associated plasma protein-A by electrophoresis. *Electrophoresis*. 1990 Jan 13;11(1):70–8.
53. Monget P. Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Is Involved in Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-2 (IGFBP-2) Proteolytic Degradation in Bovine and Porcine Preovulatory Follicles: Identification of Cleavage Site and Characterization of IGFBP-2 Degradation. *Biol Reprod*. 2002 Oct 14;68(1):77–86.
54. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR, et al. Pregnancy-Associated Plasma Protein A as a Marker of Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2001 Oct 4;345(14):1022–9.
55. Mader JR, Resch ZT, McLean GR, Mikkelsen JH, Oxvig C, Marler RJ, et al. Mice deficient in PAPP-A show resistance to the development of diabetic nephropathy. *Journal of Endocrinology*. 2013 Oct;219(1):51–8.
56. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal Screening for Down's Syndrome. *J Med Screen*. 1997 Dec 1;4(4):181–246.
57. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011 Jan 5;31(1):7–15.
58. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2005 Mar 25;25(3):221–6.
59. Cuckle H, Benn P, Wright D. Down Syndrome Screening in the First and/or Second Trimester: Model Predicted Performance Using Meta-Analysis Parameters. *Semin Perinatol*. 2005 Aug;29(4):252–7.
60. Tay J, Lees C. Uterine and fetal placental Doppler indices are associated with maternal cardiovascular function: Reply. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Sep;221(3):291–2.
61. Ferrazzi E, Lees C, Acharya G. The controversial role of the ductus venosus in hypoxic human fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019 Jul 23;98(7):823–9.
62. DeVore GR, Epstein A. Computing <sc>Z-Score</sc> Equations for Clinical Use to Measure Fetal Umbilical Vein Size and Flow Using Six Independent Variables of Age and Size. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2022 Aug 18;41(8):1949–60.
63. Wang L, Zhou Q, Zhou C, Wang J, Shi C, Long B, et al. Z -Score Reference Ranges for Umbilical Vein Diameter and Blood Flow Volume in Normal Fetuses. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2022 Apr 5;41(4):907–16.

64. Tchirikov M, Strohner M, Förster D, Hüneke B. A combination of umbilical artery PI and normalized blood flow volume in the umbilical vein: Venous–arterial index for the prediction of fetal outcome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009 Feb;142(2):129–33.
65. Tchirikov M, Rybakowski C, Hüneke B, Schröder HJ. Blood flow through the ductus venosus in singleton and multifetal pregnancies and in fetuses with intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 May;178(5):943–9.
66. Kiserud T, Rasmussen S, Skulstad S. Blood flow and the degree of shunting through the ductus venosus in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jan;182(1):147–53.
67. Acharya G, Wilsgaard T, Rosvold Berntsen GK, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for umbilical vein blood flow in the second half of pregnancy based on longitudinal data. *Prenat Diagn*. 2005 Feb;25(2):99–111.
68. Rizzo G, Rizzo L, Aiello E, Allegra E, Arduini D. Modelling umbilical vein blood flow normograms at 14–40 weeks of gestation by quantile regression analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016 Mar 3;29(5):701–6.
69. Sutton MSJ, Theard MA, Bhatia SJS, Plappert T, Saltzman DH, Doubilet P. Changes in Placental Blood Flow in the Normal Human Fetus with Gestational Age. *Pediatr Res*. 1990 Oct;28(4):383–7.
70. Barbera A, Galan HL, Ferrazzi E, Rigano S, Józwik M, Battaglia FC, et al. Relationship of umbilical vein blood flow to growth parameters in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Jul;181(1):174–9.
71. Bellotti M, Pennati G, De Gasperi C, Battaglia FC, Ferrazzi E. Role of ductus venosus in distribution of umbilical blood flow in human fetuses during second half of pregnancy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2000 Sep 1;279(3):H1256–63.
72. Boito S, Struijk PC, Ursem NTC, Stijnen Th, Wladimiroff JW. Umbilical venous volume flow in the normally developing and growth-restricted human fetus. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2002 Apr 12;19(4):344–9.
73. Flo K, Wilsgaard T, Acharya G. Longitudinal reference ranges for umbilical vein blood flow at a free loop of the umbilical cord. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2010 Nov 27;36(5):567–72.
74. Ferrazzi E, Rigano S, Bozzo M, Bellotti M, Giovannini N, Galan H, et al. Umbilical vein blood flow in growth-restricted fetuses. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2000 Oct 16;16(5):432–8.
75. Sauders JB, Wright N, Lewis KO. Measurement of human fetal blood flow. *BMJ*. 1980 Feb 2;280(6210):283–4.
76. Lees C, Albaiges G, Deane C, Parra M, Nicolaides KH. Assessment of umbilical arterial and venous flow using color Doppler. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 1999 Oct 23;14(4):250–5.

77. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of 11–14-week ultrasound scan. Vol. 61, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. John Wiley and Sons Ltd; 2023. p. 127–43.
78. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Economides DL. The effect of fetal neck position on nuchal translucency measurement. *BJOG*. 1998 Aug 19;105(8):872–6.
79. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Vol. 191, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004. p. 45–67.
80. Rizzo G, Capponi A, Elena Pietrolucci M, Arduini D. Umbilical vein blood flow at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2010 Apr 4;23(4):315–9.
81. Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, Capece A, Arduini D. First-trimester umbilical vein blood flow in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein-A levels: an early predictor of fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2010 Oct 27;36(4):433–8.
82. Proctor LK, Toal M, Keating S, Chitayat D, Okun N, Windrim RC, et al. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2009 Sep 11;34(3):274–82.
83. Uysal G. Is there any relationship between low PAPP-A levels and measures of umbilical vein and placental thickness during first trimester of pregnancy? *North Clin Istanbul*. 2017;
84. Daponte A, Pournaras S, Zintzaras E, Kallitsaris A, Lialios G, Maniatis AN, et al. The value of a single combined measurement of VEGF, glycodelin, progesterone, PAPP-A, HPL and LIF for differentiating between ectopic and abnormal intrauterine pregnancy. *Human Reproduction*. 2005 Nov 1;20(11):3163–6.
85. Rausch ME, Sammel MD, Takacs P, Chung K, Shaunik A, Barnhart KT. Development of a Multiple Marker Test for Ectopic Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2011 Mar;117(3):573–82.
86. Beer LA, Tang HY, Sriswasdi S, Barnhart KT, Speicher DW. Systematic Discovery of Ectopic Pregnancy Serum Biomarkers Using 3-D Protein Profiling Coupled with Label-free Quantitation. *J Proteome Res*. 2011 Mar 4;10(3):1126–38.
87. Mueller MD, Raio L, Spoerri S, Ghezzi F, Dreher E, Bersinger NA. Novel placental and nonplacental serum markers in ectopic versus normal intrauterine pregnancy. *Fertil Steril*. 2004 Apr;81(4):1106–11.
88. SCOTT F, COATES A, McLENNAN A. Pregnancy outcome in the setting of extremely low first trimester PAPP-A levels. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009 Jun 15;49(3):258–62.
89. Dugoff L, Cuckle HS, Hobbins JC, Malone FD, Belfort MA, Nyberg DA, et al. Prediction of patient-specific risk for fetal loss using maternal characteristics and first- and second-trimester maternal serum Down syndrome markers. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Sep;199(3):290.e1-290.e6.

90. Goetzl L, Krantz D, Simpson JL, Silver RK, Zachary JM, Pergament E, et al. Pregnancy-Associated Plasma Protein A, Free β -hCG, Nuchal Translucency, and Risk of Pregnancy Loss. *Obstetrics & Gynecology*. 2004 Jul;104(1):30–6.
91. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (The FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Oct;191(4):1446–51.
92. SCOTT F, COATES A, McLENNAN A. Pregnancy outcome in the setting of extremely low first trimester PAPP-A levels. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009 Jun 15;49(3):258–62.
93. Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2011 Apr;377(9774):1331–40.
94. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early Pregnancy Levels of Pregnancy-Associated Plasma Protein A and the Risk of Intrauterine Growth Restriction, Premature Birth, Preeclampsia, and Stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Apr 1;87(4):1762–7.
95. Kaijomaa M, Rahkonen L, Ulander V, Hämäläinen E, Alfthan H, Markkanen H, et al. Low maternal pregnancy-associated plasma protein A during the first trimester of pregnancy and pregnancy outcomes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2017 Jan 3;136(1):76–82.
96. Marleen FS, Shahid I, Hashi AA, Rebecca A, Aquilina J. <scp>P</scp> 14.29: First trimester low pregnancy-associated plasma protein-A (<scp>PAPP</scp> -A) levels and uteroplacental complications: a retrospective cohort study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2014 Sep 8;44(S1):269–269.
97. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin- β , pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Oct;191(4):1452–8.
98. Smith GCS, Shah I, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Nelson SM, et al. Pregnancy-Associated Plasma Protein A and Alpha-fetoprotein and Prediction of Adverse Perinatal Outcome. *Obstetrics & Gynecology*. 2006 Jan;107(1):161–6.
99. Cooper S, Johnson JM, Metcalfe A, Pollard J, Simrose R, Connors G, et al. The predictive value of 18 and 22 week uterine artery Doppler in patients with low first trimester maternal serum PAPP-A. *Prenat Diagn*. 2009 Mar 26;29(3):248–52.

100. Kang JH, Farina A, Park JH, Kim SH, Kim JY, Rizzo N, et al. Down syndrome biochemical markers and screening for preeclampsia at first and second trimester: correlation with the week of onset and the severity. *Prenat Diagn*. 2008 Aug 25;28(8):704–9.
101. Audibert F, Boucoiran I, An N, Aleksandrov N, Delvin E, Bujold E, et al. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Oct;203(4):383.e1-383.e8.
102. Wortelboer E, Koster M, Cuckle H, Stoutenbeek P, Schielen P, Visser G. First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia. *BJOG*. 2010 Oct 7;117(11):1384–9.
103. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Brumatti LV, et al. First trimester maternal serum PIGF, free β -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta*. 2012 Jun;33(6):495–501.
104. Akolekar R, Syngelaki A, Beta J, Kocylowski R, Nicolaides KH. Maternal serum placental protein 13 at 11–13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2009 Dec 23;29(12):1103–8.
105. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2007 Feb 6;29(2):128–34.
106. Poon LCY, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2009 Jan 17;33(1):23–33.
107. Poon LCY, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-Trimester Prediction of Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Hypertension*. 2009 May;53(5):812–8.
108. Zwahlen M, Gerber S, Bersinger NA. First Trimester Markers for Pre-Eclampsia: Placental vs<i>.</i><i>.</i> Non-Placental Protein Serum Levels. *Gynecol Obstet Invest*. 2007;63(1):15–21.
109. Bestwick JP, George LM, Wu T, Morris JK, Wald NJ. The value of early second trimester PAPP-A and ADAM12 in screening for pre-eclampsia. *J Med Screen*. 2012 Mar 22;19(1):51–4.
110. D’Anna R, Baviera G, Giordano D, Russo S, Santamaria A, Granese R, et al. ADAM 12 and PAPP-A at 14–17 weeks’ gestation as biomarkers of pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2011 Jun 17;31(6):602–4.
111. Bersinger NA, Ødegård RA. Second- and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Jan 15;83(1):37–45.

112. Hughes G, Bischof P, Wilson G, Smith R, Klopper A. TESTS OF FETAL WELLBEING IN THE THIRD TRIMESTER OF PREGNANCY. *BJOG*. 1980 Aug 23;87(8):650–6.
113. Lin TM, Halbert SP, Spellacy WN, Berne BH. Plasma concentrations of four pregnancy proteins in complications of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1977 Aug;128(7):808–10.
114. Muravská A, Germanová A, Jáchymová M, Hájek Z, Švarcová J, Zima T, et al. Association of pregnancy-associated plasma protein A polymorphism with preeclampsia — A pilot study. *Clin Biochem*. 2011 Dec;44(17–18):1380–4.
115. Rigano S, Bozzo M, Ferrazzi E, Bellotti M, Battaglia FC, Galan HL. Early and persistent reduction in umbilical vein blood flow in the growth-restricted fetus: A longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Oct;185(4):834–8.
116. Rizzo G, Mattioli C, Mappa I, Bitsadze V, Khizroeva J, Słodki M, et al. Hemodynamic factors associated with fetal cardiac remodeling in late fetal growth restriction: a prospective study. *J Perinat Med*. 2019 Sep 25;47(7):683–8.
117. Crispi F, Bijns B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F, et al. Fetal Growth Restriction Results in Remodeled and Less Efficient Hearts in Children. *Circulation*. 2010 Jun 8;121(22):2427–36.
118. Cruz-Lemini M, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Figueras F, Sitges M, Bijns B, et al. Fetal cardiovascular remodeling persists at 6 months in infants with intrauterine growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2016 Sep;48(3):349–56.
119. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, et al. Association of Doppler parameters with placental signs of underperfusion in late-onset small-for-gestational-age pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2014 Sep;44(3):330–7.
120. Rizzo G, Mappa I, Bitsadze V, Słodki M, Khizroeva J, Makatsariya A, et al. Role of Doppler ultrasound at time of diagnosis of late-onset fetal growth restriction in predicting adverse perinatal outcome: prospective cohort study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2020 Jun 8;55(6):793–8.
121. Hamidi OP, Driver C, Steller JG, Peek EE, Monasta L, Stampalija T, et al. Umbilical Venous Volume Flow in Late-Onset Fetal Growth Restriction. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2023 Jan 22;42(1):173–83.
122. Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T. Fetal hemodynamic development in macrosomic growth. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2011 Sep 29;38(3):303–8.
123. Rizzo G, Mappa I, Bitsadze V, Khizroeva J, Makatsarya A, D'Antonio F. The added value of umbilical vein flow in predicting fetal macrosomia at 36 weeks of gestation: A prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021 May 21;100(5):900–7.

124. Rizzo G, Mappa I, Bitsadze V, Słodki M, Khizroeva J, Makatsariya A, et al. Role of first-trimester umbilical vein blood flow in predicting large-for-gestational age at birth. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2020 Jul;56(1):67–72.
125. Kanazawa S, Muromoto J, Ozawa K, Mikami M, Ogawa K, Wada S, et al. Reliability and characteristics of ultrasound measurement of fetal umbilical venous blood flow volume according to the site of measurement. *Journal of Medical Ultrasonics*. 2020 Apr 7;47(2):305–12.
126. Ozawa K, Kanazawa S, Mikami M, Muromoto J, Sugibayashi R, Wada S, et al. Ultrasound measurement of umbilical venous flow volume at the intra-abdominal portion in normal fetuses. *Journal of Medical Ultrasonics*. 2023 Jul 12;50(3):427–32.
127. Plasencia W, Akolekar R, Dagklis T, Veduta A, Nicolaides KH. Placental Volume at 11–13 Weeks' Gestation in the Prediction of Birth Weight Percentile. *Fetal Diagn Ther*. 2011;30(1):23–8.
128. Rizzo G, Silvestri E, Capponi A, Servadei F, Pietrolucci ME, Capece A, et al. Histomorphometric characteristics of first trimester chorionic villi in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein-A levels: relationship with placental three-dimensional power doppler ultrasonographic vascularization. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011 Feb 12;24(2):253–7.
129. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, et al. Association of Doppler parameters with placental signs of underperfusion in late-onset small-for-gestational-age pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2014 Sep;44(3):330–7.
130. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2017 Oct 24;50(4):492–5.
131. Springer S, Worda K, Franz M, Karner E, Krampl-Bettelheim E, Worda C. Fetal Growth Restriction Is Associated with Pregnancy Associated Plasma Protein A and Uterine Artery Doppler in First Trimester. *J Clin Med*. 2023 Mar 26;12(7):2502.
132. Salihu HM, Wilson RE. Epidemiology of prenatal smoking and perinatal outcomes. *Early Hum Dev*. 2007 Nov;83(11):713–20.
133. Zdravkovic T, Genbacev O, McMaster MT, Fisher SJ. The adverse effects of maternal smoking on the human placenta: A review. *Placenta*. 2005 Apr;26:S81–6.

EKLER

EK-1: Etik Kurul Onay Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU			
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"İlk trimesterde PAPP-A değerleri ve umbilikal ven akım hızı arasındaki ilişki"	
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU (VARSA)			
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULUNA AİT BİLGİLER			
Etik Kurulun Adı:			
Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
TİTCK Tarafından Verilen Etik Kurul Kodu ¹			
Açık Adresi	Telefon	E-Posta	
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULUNA YAPILAN BAŞVURUYA AİT BİLGİLER			
Etik Kurula Başvuru Tarihi	11.12.2024		
Koordinatör/Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı ²	DOÇ. DR. REYHAN AYAZ BİLİR		
Koordinatör/Sorumlu Araştırmacının Uzmanlık Alanı	KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM		
Koordinatör/Sorumlu Araştırmacının Bulunduğu Merkez	GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ		
Destekleyici			
Destekleyicinin Yasal Temsilcisi			
Sözleşmeli Araştırma Kuruluşu			
Başvuru Sahibi	Yasal Temsilci	DR. ZEYNEP NUR KÖMÜRCÜ	
Araştırmanın Fazı			
¹ Klinik araştırmalar etik kurullarına TİTCK tarafından verilen tanımlayıcı kod (Örn: 2024-KAEK-01).			
² Tek merkezli araştırmalarda sorumlu araştırmacı, çok merkezli araştırmalarda koordinatör bilgileri verilmelidir.			
DR. MUSTAFA DUMAN			
İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
04/04/2024	-	-	1/15

Araştırmanın Türü (Tıbbi Cihaz
Araştırma/Çalışmaları İçin)

Bir öge seçin.

Destekleyicinin Statüsü

İUSTAFA DUMAN

İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
04/04/2024	-	-	2/15

KARAR BİLGİLERİ

Karar No:

2024/22/993

Tarih:

17.12.2024

İlk Uygunluk Başvurusu:

Uygun ☒

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

☐ Uygun bulunan araştırmanın 27 Mayıs 2023 tarih ve 32203 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanarak yürürlüğe giren Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alması nedeni ile araştırmanın başlatılabilmesi için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

☐ Uygun bulunan araştırmanın 02.06.2021 tarihli ve 31499 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanan Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamında CE işareti taşımayan tıbbi cihaz ile yapılan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması olması nedeniyle araştırmanın başlatılabilmesi için etik kurul onayı alındıktan sonra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması.

☐ Uygun bulunan araştırmanın/çalışmanın 02.06.2021 tarihli ve 31499 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanan Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamında CE işareti taşıyan ve teknik dokümantasyonunda belirtilen kullanım amacına uygun olarak kullanılan tıbbi cihazla yapılan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırması ve Tıbbi Cihazlar ile Yürütülen Piyasaya Arz Sonrası Çalışma olması nedeni ile araştırmanın/çalışmanın başlatılabilmesi için etik kurul onayı alındıktan sonra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na bildirim yapılması gerekmektedir.

☐ Uygun bulunan çalışmanın 02.06.2021 tarihli ve 31499 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanan İn Vitro Tani Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamındaki İn Vitro Tani Amaçlı Tıbbi Cihazlar ile Yürütülen;

- Amacı yalnızca performans değerlendirmek olan ve cerrahi prosedürler yoluyla numune alınımının yapıldığı Performans Değerlendirme Çalışması,
 - Yürütülmesinde ilave girişimsel prosedürler veya gönüllüler için başka riskler bulunan Performans Değerlendirme Çalışması,
 - Test sonuçlarının hasta yönetimi kararlarını etkileyebildiği veya tedaviye yön vermek üzere kullanılabildiği Performans Değerlendirme Çalışması,
- olması nedeni ile çalışmanın başlatılabilmesi için etik kurul onayı alındıktan sonra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

☐ Uygun bulunan çalışmanın 02.06.2021 tarihli ve 31499 sayılı Resmi Gazete' de yayımlanan İn Vitro Tani Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliği kapsamındaki;

- Destek tani cihazına ilişkin sadece artık numune kullanılarak yapılan Performans Değerlendirme Çalışması,
 - Teknik dokümantasyonunda belirtilen kullanım amacına uygun olarak kullanılan ve gönüllülerin ilave olarak girişimsel veya külfetli prosedürlere tabi tutulduğu İn-Vitro Tani Amaçlı Tıbbi Cihazlar ile Yürütülen Piyasaya Arz Sonrası Çalışması,
- olması nedeni ile çalışmanın başlatılabilmesi için etik kurul onayı alındıktan sonra Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na bildirim yapılması gerekmektedir.

MUSTAFA DUMAN

İlk Yayın Tarihi

04/04/2024

Revizyon Tarihi

-

Revizyon No

-

Sayfa

9/15

EK-2: Gönüllü Olur Formu

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE PROFESÖR DOKTOR
SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın adı:

Birinci trimesterda PAPP-A değerleri ve umbilikal ven akımı arasındaki ilişki

Sorumlu araştırmacının adı:

Doç Dr Reyhan Ayaz Bilir (I Tez Danışmanı)

Diğer araştırmacıların adı:

Dr. Zeynep Nur Kömürcü

‘Birinci trimesterda PAPP-A değerleri ve umbilikal ven akımı arasındaki ilişki.’ isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, **araştırma** amaçlı olarak yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Çalışmanın amacı ve dayanağı

Son adet tarihine göre 11.-14. gebelik haftaları arasında uygulanan ikili testte anne adayından kan alınarak serbest β -HCG ve PAPP-A biyokimyasal değerlerine bakılır. İkili tarama testi gebelikte bebekte olabilecek bazı kromozomal anomalileri araştırmak için yapılan bir testtir. Bu testin sonucuna göre bebekte Down sendromu ve Edwards sendromu denilen kromozomal anomalilerin bebekte olma riski araştırılır. Bu hastalıklar zeka geriliği ve bazı organ anomalileri olan hastalıklardır.

Umbilikal ven ise göbek kordonu içindeki vendir. Umbilikal ven, plasentadan gelen oksijenli ve besinli kanı bebeğinize taşır.

Biz bu araştırmada PAPP-A değerleri ve umbilical vendeki akım ve akım hızı arasındaki bir ilişki bulunup bulunmadığını araştırmayı planlıyoruz. Çalışmaya katılmaya karar vermeniz halinde ikili test için bir kan tahlili vermeniz ve rutin ultrasonografik muayene olmanız yeterli olacaktır. Sizden başka kan tetkiki alınmayacak veya görüntüleme yapılmayacaktır. Tıbbi gereklilik dışında bir izlem veya tedavi asla uygulanmayacaktır.

Dikkat edilmesi gereken hususlar:

İzleyiciler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimde bulunabilecektir. Ancak bu bilgiler gizli tutulup, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü söz konusu erişime izin vermiş olacaktır.

Gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacaktır. Kamuoyuna açıklanmayıp; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalacaktır.

Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü zamanında bilgilendirilecektir.

Gönüllünün beyanı

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, Doç. Dr. Reyhan AYAZ BİLİR tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim).

Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı, soyadı:

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Adres:

Tel:

Tel:

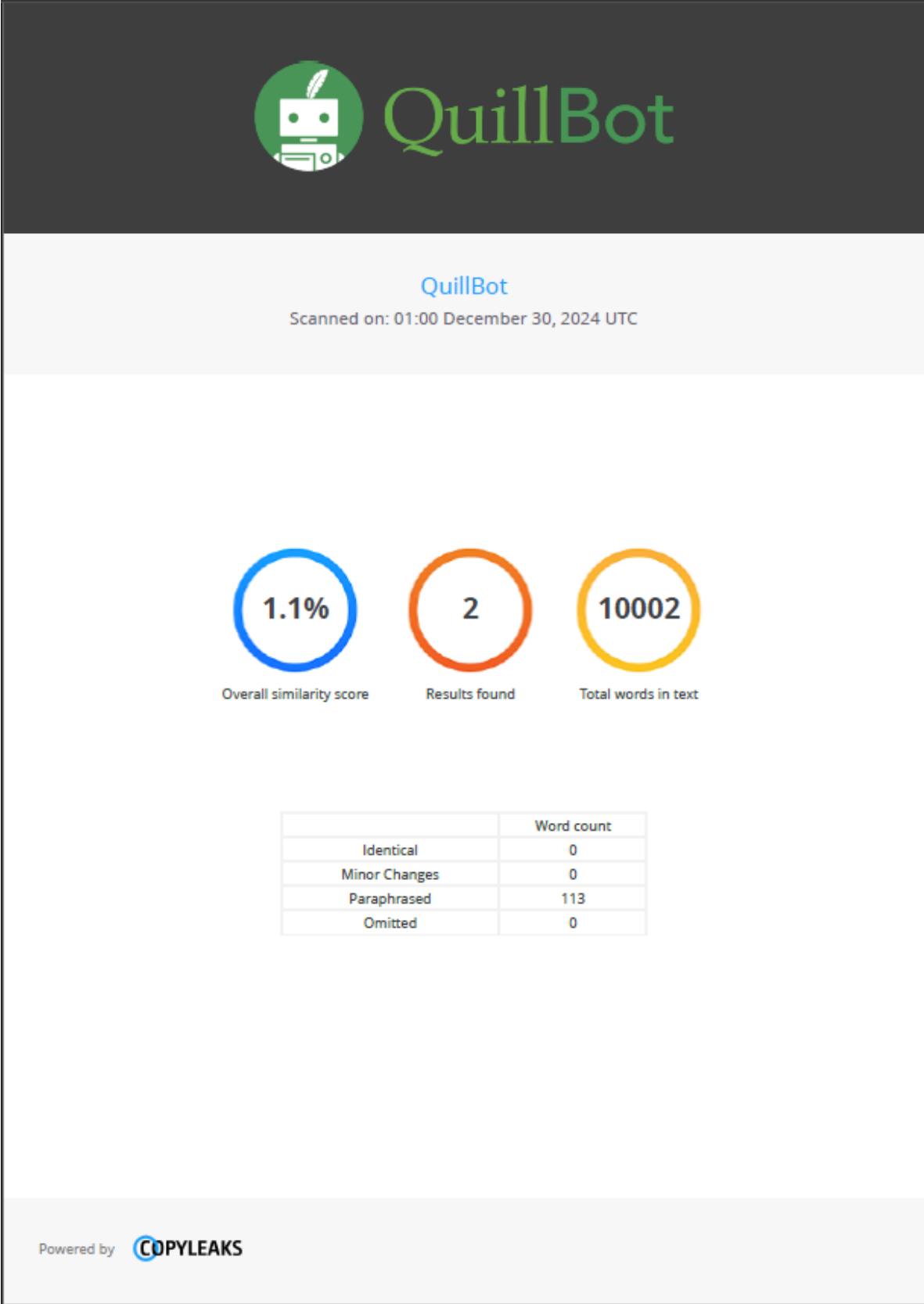
İmza:

İmza:

Tarih:

Tarih:

EK-3: İntihal raporu





QuillBot

Scanned on: 01:00 December 30, 2024 UTC

Results

The results include any sources we have found in your submitted document that includes the following: identical text, minor changed text, paraphrased text.

 (PDF) The role of pregnancy-associated plasma protein-a lev... https://www.academia.edu/59076136/The_role_of_pregnancy_associated_...	1%	IDENTICAL Text that is exactly the same.
 Investigation of simple reaction times of 13-14 aged video g... https://avesis.uludag.edu.tr/yonetilen-tez/fb32a982-5867-4ab3-b186-a4ac...	1%	MINOR CHANGES Text that is nearly identical, yet a different form of the word is used. (Le 'slow' becomes 'slowly')
		PARAPHRASED Text that has similar meaning, yet different words are used to convey the same message.

Unsure about your report?

The results have been found after comparing your submitted text to online sources, open databases and the Copyleaks internal database. If you have any questions or concerns, please feel free to contact us: atsupport@copyleaks.com

[Click here to learn more about different types of plagiarism](#)