

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

DR.ZEKAI TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Başhekim: Op. Dr. Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU

**İLK VE İKİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİ
MARKERLERİNİN İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ İLE VE
BU GEBELİKLERİN KÖTÜ PERİNATAL SONUÇLARI İLE
OLAN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan:

Dr. Yusuf MADENDAĞ

Danışman:

Doç. Dr. Nuri DANIŞMAN

ANKARA 2008

TEŞEKKÜR

Eğitimimiz süresince bilgi ve hoşgörüsü ile bizi destekleyen, hekimliğini daima örnek aldığımız değerli başhekimimiz Op. Dr. Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU'na,

İhtisas süresince her zaman bilgi ve becerisini bizlere aktaran ve tezimin hazırlanmasında destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışman hocam Doç. Dr. Nuri DANIŞMAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bana bu sanatı ve ilmi öğrenmemde her zaman bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren tüm klinik şef ve şef muavinlerimize,

Birlikte çalıştığım tüm başasistan ve uzman doktorlarımıza,

Hayatım boyunca her konuda yanımda olan sevgili eşim İlknur MADENDAĞ'a ve değerli aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Yusuf MADENDAĞ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
IUGG'nin Tanımlaması	3
İnsidans	5
Etyoloji	5
Teşhis	13
Perinatal Mortalite ve Morbidite	14
IUGG'de Yönetim	15
Plasenta	16
İlk Trimester Tarama Testleri	20
İkinci Trimester Tarama Testleri	21
3. MATERYAL VE METOD	24
İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	35
6.SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR	41

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

P APP-A	Pregnancy Associated Plasma Protein-A
β-hCG	Beta Human Chorionic Gonadotropin
NT	Fetal Ense Saydamlığı
AFP	Alfa Fetoprotein
uE3	Unkonjuge Estriol
SGA	Small for Gestational Age
HC	Fetal Baş Çevresi
AC	Fetal Karın Çevresi
BPD	Biparyetal Çap
FL	Femur Uzunluğu
UA	Uterin Arter
AFI	Amniyon Sıvı İndeksi
HPL	Human Plasental Laktojen
MoM	Multiple of Median
PPV	Pozitif Prediktif Değer
NPV	Negatif Prediktif Değer

GİRİŞ ve AMAÇ

İntrauterin büyüme ve gelişme geriliği (IUGG) bebeğin tahmini kilosunun beklenenin ve genellikle 10. persentilin altında olduğu durumları tanımlar. Fetüsün inutero büyümesi birçok faktörden etkilenmektedir. İntrauterin gelişmenin devam etmesi yeterli oksijen ve besin desteği ile mümkün olmaktadır. Bu durum uteroplasental dolaşımın gebelik boyunca devam eden değişim ve gelişimi ile gerçekleşmektedir. IUGG saptanan fetüslerde fetal ve perinatal ölümle sık karşılaşılmaktadır. IUGG’ de perinatal morbidite ve mortalite özellikle fetal tahmini doğum ağırlığının gebelik yaşına göre 3. persentilin altında olduğu olgularda belirgin olarak artmaktadır. Perinatal mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkileyen IUGG’ nin saptanarak uygun şekilde takibinin yapılması önemlidir.

Günümüzde antenatal takipte uygulanan tarama testlerinin bir kısmı da birinci trimester ve ikinci trimester tarama testleridir. Çok markerli tarama testleri olarak da bilinen bu testler, gebelikte 11-14 ve 16-20. haftalar arasında trizomi 18, 21 ve nöral tüp defektinin değerlendirilmesinde kullanılan tarama testleridir. Birinci trimesterde fetal nuchal translucency (NT), free human chorionic gonadotropin- β (free- β hCG) ve pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) değerlerini araştırarak, trizomi 21 ve 18’in erken tanısında daha efektif olunabilir ve daha az invaziv girişimle tanıma sağlanabilir. Bu test ile diğer kromozomal anomaliler, IUGG ve preterm eylem gibi perinatal riskler de belirlenebilir. İkinci trimesterde bakılan serum alpha fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin (hCG) ve unconjugated estriol (uE3) seviyelerindeki anormallik kötü perinatal sonuçlarla ilişkili olabilir (1-3). Önceki çalışmalar göstermiştir ki yüksek AFP seviyesi; fetal ölüm ve düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum ile ilişkilidir (4-7). Benzer bir şekilde yüksek HCG seviyeleri artan sıklıkta gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, preterm doğum ve fetal kayıp ile ilişkili bulunmuştur (8-9). Yüksek AFP ve HCG seviyeleri plasental patolojilerde de yüksek olabilir (10-11). Düşük uE3 seviyeleri de kötü perinatal sonuçlarla ilişkilidir (2,12). Plasenta veya fetustaki enzimatik defekler uE3 eksikliğini açıklar (13-14).

IUGG’ li gebelerde fetal ölüm, doğum asfiksisi, mekonyum aspirasyonu ve bozulmuş nörolojik gelişim ihtimali yüksektir (15-17). Bu biyokimyasal markerlerin anormal analizi kötü perinatal sonuç ile ilişkili olabilir.

Bizim bu çalışmada amacımız, IUGG tanısı alıp birinci ve ikinci trimester tarama testlerine ulaşabildiğimiz gebelerin postpartum sonuçları ile test sonuçlarını karşılaştırarak, IUGG' nin önceden tahmininin mümkün olup olmadığının araştırılmasıdır.

Ayrıca bu çalışmanın bir amacı da yine bu markerleri kullanarak IUGG' li gebelerde kötü perinatal sonucun önceden tahmin edebilme başarısını ortaya koymak.



GENEL BİLGİLER

İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİNİN

TANIMLAMASI:

IUGG, tahmini kilosu beklenenin ve genellikle 10. persentilin altında olan fetüsleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Hem büyüme spektrumunun alt ucunda bulunan normal fetüsleri, hem de ekstresek (sigara gibi) ve intrinsek genetik defektler (anöploidi gibi) gibi özel klinik durumlarda beklenen büyüme potansiyelini gösteremeyen fetüsleri kapsar.

1967 yılında Lubchenco ve Battaglia, kilosu gestasyonel haftası için 10. persentilden küçük olan bebekleri SGA (small for gestational age) olarak tanımlamışlardır. Buna göre sıklığı % 10 olarak bulmuşlardır. Bu bebeklerin neonatal ölüm için artmış risk altında oldukları gösterilmiştir (18). SGA terimi, genelde IUGG ile eşanlamlı olarak kullanılmakla beraber içerik olarak farklı durumları ifade eder. Doğum tartısı beklenenin altında olan term bir yenidoğanda beraberinde IUGG olabilir, fakat yenidoğan SGA olmayabilir. (Tablo-1)

IUGG olan yenidoğan aynı anda SGA olabilir ya da olmayabilir. 2500gr'ın altında doğan her yeni doğan her zaman preterm (<37 hafta) değildir. Tüm dünyada kilosu 2500gr'dan düşük 20 milyondan fazla bebek doğmaktadır. Bunların %30 ile %40'ı term olarak (37-42 gebelik haftası arası) doğarlar, iyi gelişim gösterememişlerdir, yani SGA'dırlar.

Gebelik haftası ve ağırlık göz önüne alınarak geliştirilmiş standart büyüme eğrilerine göre 10. persentilin altında doğan her yenidoğan SGA olarak tanımlanır. SGA tanımında fetüs kendi büyüme potansiyelini tamamlamıştır. IUGG olan fetüs ise kendi büyüme potansiyelini tamamlayamamıştır. Örneğin; fetüsün büyüme potansiyeli 50. persentile kadarken maternal, fetal, plasental nedenlerden dolayı fetüsün büyümesi kısıtlanmış ve 10. persentilin altına kadar düşmüşse bu fetüs IUGG olarak tanımlanmaktadır. Ama büyüme potansiyeli genetik nedenlerden dolayı 7. persentile kadar olan bir fetüs, doğum ağırlığına göre 7. persentilde ise bu fetüs SGA olarak tanımlanmaktadır ve perinatal risklerde artış söz konusu değildir.

1969 yılında Usher ve Mclean, fetal gelişim standartlarının ortalama bir değer ve ± 2 standart deviasyon şeklinde belirtilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Bu tanım kabul edilirse IUGG sıklığı %10'dan % 3'e düşmektedir (19).

Tablo -1 In utero Fetal Sonografik Ağırlık Standartları

Menstrüel hafta	Tahmini Fetal ağırlık (gr)				
	3.	10.	50.	90.	97.
10	26	29	35	41	44
11	34	37	45	53	56
12	43	48	58	68	73
13	55	61	73	85	91
14	70	77	93	109	116
15	88	97	117	137	146
16	110	121	146	171	183
17	136	150	181	212	226
18	167	185	223	261	279
19	205	227	273	319	341
20	248	275	331	387	414
21	299	331	399	467	499
22	359	398	478	559	598
23	426	471	568	665	710
24	503	556	670	784	838
25	589	652	785	918	981
26	685	758	913	1068	1141
27	791	876	1055	1234	1319
28	908	1004	1210	1416	1513
29	1034	1145	1379	1613	1724
30	1169	1294	1559	1824	1949
31	1313	1453	1751	2049	2189
32	1465	1621	1953	2285	2441
33	1622	1794	2162	2530	2703
34	1783	1973	2377	2781	2971
35	1946	2154	2595	3036	3244
36	2110	2335	2813	3291	3516
37	2271	2513	3028	3543	3785
38	2427	2686	3236	3786	4045
39	2576	2851	3435	4019	4294
40	2714	3004	3619	4234	4254

Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J: In utero analysis of fetal growth: A sonographic weight standart. Radiology 181:129-133,1991'de

IUGG tanımında iki komponentin varlığından bahsebiliriz;

- 1.Doğum ağırlığının 10. persentilin altında oluşu
- 2.Fetusun normal intrinsek büyüme potansiyeline ulaşmasını engelleyen patolojilerin varlığı

SGA tanımında ise bu komponentler farklıdır;

- 1.Doğum ağırlığının 10. persentilin altında oluşu
- 2.Fetusun beklenen büyüme potansiyeline ulaşması ve patolojik nedenlerin yokluğu

IUGG, fetal ve neonatal ölümle en sık karşılaşılan problemlerden biri olduğu için fetal büyümede azalmanın belirlenmesi perinatolojide çok önemli bir yer tutar. Manning ve arkadaşları, 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada cinsiyetine ve gebelik yaşına göre doğum tartıları 10. persentilin altında olan 10135 yenidoğanda bu durumun ultrason ile tanısı ve takibi yapılanlarda, gebelik boyunca tanı konulamayan ve takip edilmeyen gebelere oranla mortalitede %60 oranında azalma tespit etmişlerdir (20). İntrauterin büyüme ve gelişme geriliğinin önemi sadece perinatal mortalitenin artışından değil; konjenital anomaliler, asfiksi, mekonyum aspirasyonu, persistan fetal dolaşım, hipotermi, hipoglisemi, hipokalsemi ve polisitemi risklerinin de artışından dolayıdır.

İNSİDANS:

İUGG insidansı popülasyona göre ve referans alınan persentil eğrisine göre farklılık gösterir. Gelişmiş ülkelerdeki gebelerin %4-8'inde, gelişmekte olan ülkelerdeki gebelerin %6-30'unda İUGG saptanmaktadır (21).

ETYOLOJİ:

IUGG aslında SGA'nın patolojik bir kopyasıdır. Bu bebekler küçüktür fakat uygun bir büyüme potansiyeline sahiptir. Bebeklerin çoğu gerçekten genetik olarak küçüktür ve tamamen normaldir. Anne ve babanın genleri çocukluk dönemindeki gelişimi etkilemesine rağmen, doğum ağırlığında esas olarak maternal genler etkili olur (21,22). Parite, yaş ve sosyoekonomik durumun, gebelik ve doğum ağırlığına etkisi vardır. IUGG yapan klinik durumlar tablo-2'deki gibi özetlenebilir.

TABLO-2

IUGG Yapan Nedenler

Plasental yetersizlik	Malformasyon
Açıklanamayan yüksek MsAFP seviyesi	İmmunolojik
İdiopatik	Antifosfolipid sendromu
Preeklampsi	İnfeksiyonlar
Anormal plasantasyon	Cytomegalovirus
Ablasyo plasenta	Rubella
Plasenta previa	Herpes
İnfarksiyon	Toxoplasmosis
Sirkumvallat plasenta	Metabolic
Plasenta akreata	Fenilketonüri
Hemangioma	Kötü maternal beslenme
Uterin faktörler	Madde bağımlılığı (sigara, alkol, ilaçlar)
Müllerian anomaliler	Çoğul gebelik
Uterin myomlar	Düşük sosyoekonomik durum
Kronik maternal hastalık	
Kardiovasküler hastalık	
Diabetes mellitus	
Hipertansiyon	
Genetik bozukluklar	
Aile öyküsü	
Trisomi 13, 18 and 21	
Triploidi	
Turner sendromu	

1. PLASENTAL FAKTÖRLER

Tek umbilikal arter varlığı, velamentöz bağlanma, bilobar veya sirkumvallat plasenta varlığı, plasental hemanjiomlar, plasenta previa ve plasenta dekolmanı, anormal desidualizasyon gibi plasental faktörler sonucunda IUGG gelişebilir.

IUGG *tek umbilikal arter varlığında* tüm kotiledonlardan fetusa doğru yetersiz drenaj gelişmesine, *hemanjiomlarda* fetal kanın büyük kısmının bloke edilip yeterli gaz ve metabolit değişimi için gerekli alanın azalmasına, *plasenta previada* aşağı uterin segment gibi perfüzyonun az olduğu bir alana implantasyona bağlı olarak gelişmektedir. Sirkümvalat plasenta ve plasenta previada IUGG daha hafif sınırlardadır (23-24).

2.UTERİN FAKTÖRLER

Müllerian anomaliler, uterin myomlar gibi uterin patolojilerde IUGG gelişmesi muhtemeldir. Bu durum plasental dolaşımın bozuk olmasına bağlanabilir. Normal fetal büyüme için uteroplasental dolaşımla yeterli gıda transferine gereksinim vardır. Maternal spiral arterlerin musküler duvarlarının trofoblastlarca işgali ve tahrip edilmesi plasental dolaşımı düşük dirençli bir havuza dönüştürür. Bu sayede gıda alışverişi artar. Gelişme geriliğinde ise bu dönüşüm olmadığı için yeterli beslenme gerçekleşemez. Deneysel olarak farelerde uterin arterlerin ligasyonunun IUGG'ne yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur (25).

3.MATERNAL MEDİKAL DURUMLAR

HİPERTANSİYON:

IUGG nedenleri içinde en çok araştırılan neden hipertansif hastalıklardır. IUGG'de nedensel faktörlerin 1/ 3'ünü hipertansif hastalıkların oluşturduğunu savunan araştırmacılar vardır. Özellikle proteinürinin eşlik ettiği gebeliklerde indüklenmiş hipertansiyona ve preeklampsiye IUGG sıklıkla eşlik eder. Bu durumda plasental fonksiyonlar bozulmaktadır. Normal gebeliklerde damarlardaki muskuloelastik dokunun kaybolması damarların genişlemesine ve intervillöz alanlara daha çok kan akımına neden olurken, hipertansiyonla seyreden gebeliklerde bu mekanizmada bozukluk meydana gelmektedir. İkinci trimesterde endovasküler trofoblast migrasyonu inhibe olmakta, uteroplasental arterlerin myometriyal segmentleri daralmakta ve uyarılara yanıt verir hale gelmektedir. Proteinürik hafif preeklampside, fetusta IUGG gelişme ihtimali 2 kat artarken, süperempoze preeklampside risk 4 kat artar.

SİYANOTİK KALP HASTALIĞI:

Siyanotik kalp hastalığı olan gebelerde, IUGG normal popülasyondan 10 kat fazla görülür. Gebelikten önce düzeltme ameliyatı geçiren gebelerde ise sıklık 5 kat fazla görülebilmektedir.

KRONİK MATERNAL RENAL HASTALIKLAR:

Renal hastalıklar, renal disfonksiyon ve hipertansiyon nedeniyle IUGG'ne neden olurlar (26).

MATERNAL HEMATOLOJİK HASTALIKLAR:

Vakaların çoğunda anemi IUGG' ne neden olmazken, özellikle orak hücreli anemi ve ciddi anemilerde IUGG sıklığı belirgin olarak artmaktadır. Arkuat arterlerde meydana gelen oraklaşmanın buna neden olduğu düşünülmektedir (27).

4.KROMOZOMAL ANOMALİLER

IUGG olan bebeklerin %5'inde karyotip anomalileri saptanmaktadır. Rochelson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, otozomal trizomili fetüslerin plasentalarının tersiyer stem villuslarında müküler arterlerde azalma tespit etmişlerdir. Bu plasental yetmezlik ve anormal hücrel büyüme ve farklılaşma ağır fetal büyüme ve gelişme geriliğine yol açmaktadır (28). Snijders ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, IUGG ve fetal anomali varlığında kromozomal anomali sıklığını anlamlı olarak daha fazla bulmuşlardır. Anöploidi riski simetrik IUGG ve konjenital anomali varlığında artmaktadır. IUGG olan bir bebek saptandığında eşlik eden bir kromozomal anomali olma olasılığı %10'un altındadır (29).

Van Vugt ve arkadaşlarının 13074 anomalili fetüste yaptığı bir çalışmada, IUGG sıklığı %22 olarak tespit edilmiştir (30). En yaygın görülen kromozomal anomali olan Trizomi 21'e eşlik eden büyüme ve gelişme geriliği daha hafif iken, özellikle trizomi 13 ve 18'li fetuslarda ağır büyüme ve gelişme geriliği saptanmaktadır.

1982 de Moerman ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, onbir trizomi 18'li fetüsün onunda doğum ağırlığı 2500 gramın altında bulunmuştur (31). Artmış amnion sıvısı ile seyreden ağır bir büyüme ve gelişme geriliğinde, trizomi 18 gibi bir kromozomal anomaliden şüphelenmek ve sitogenetik inceleme istemek önemlidir (32).

İkinci trimesterde oligohidramnios veya azalmış fetal büyüme saptandığında triploidi sendromları da mutlaka akla gelmelidir. Triploidide gebelikler genellikle abortusla sonuçlanmaktadır. Abortusla sonuçlanmayanlarda çok ağır büyüme ve gelişme geriliği gözlenmektedir. Normal popülasyonda %3 olan malformasyon oranı IUGG de %8'dir. Malformasyon saptanan fetusların da %22'sine IUGG eşlik etmektedir. IUGG saptanan fetuslar mutlaka malformasyonlar açısından detaylı incelenmelidir. Malformasyonlar ve IUGG beraberliğinin sık olmasını iki nedene bağlayabiliriz; ya malformasyonlar IUGG'e yol

açmıştır ya da ikisinin de nedeni aynıdır. Konjenital anomali sayısı arttıkça IUGG sıklığı da artmaktadır. 2 anomalide sıklık % 20 iken, 9 anomalide sıklık %60'a kadar çıkmaktadır (33).

5.MATERNAL OTOİMMUN HASTALIKLAR:

İki sınıf antifosfolipid antikor fetal büyüme kısıtlılığına eşlik etmektedir:

antikardiolipin antikor ve lupus antikoagulanı. SLE da, kanda dolaşan otoantikorlar ve lupus antikoagulanına bağlı gelişen plasental infarktüs ve intervillöz trombuslar nedeniyle IUGG gelişmektedir. Lupus antikoagulanı nedeni ile vasküler endotel hücrelerden prostasiklin salınımı inhibe olmakta ve trombositlerdeki hücre zarı lipidleri eriyerek tromboksan A2'nin serbestleşmesine neden olmaktadır. Sonuçta oluşan trombuslar plasental patolojilere yol açmaktadır. Renal tutulumu olan SLE'li hastalarda IUGG riski daha da artmaktadır (34). Primer antifosfolipid sendromunda da benzer bir mekanizma ile IUGG gelişebilmektedir.

6.ENFEKSİYONLAR:

Akut enfeksiyonların fetüse olan etkisi maternal ateş nedeniyle olmaktadır. Kronik enfeksiyonlar ise plasental geçiş sonucu fetal hücresel gelişimi etkilemektedir. Bazen de uteroplazental transfer mekanizmalarını bozarak gelişme geriliğine yol açar. Çoğu ajan plasentada çoğalıp plasentitis meydana getirerek hematojen yolla fetusa geçer. Erken dönemde gelişen enfeksiyonlarda organogenez etkilendiği için hücre sayısı azalarak simetrik IUGG gelişir. Etki direkt hasar veya enfeksiyona karşı oluşan fetal cevaba bağlı indirekt hasar şeklindedir. Bakteriyel enfeksiyonların gelişme geriliğine neden oldukları gösterilememiştir (35,36).

Viral enfeksiyonlar tüm gelişme geriliği olgularının % 5'inden azının nedenidir (37,38). Özellikle nedeni açıklanamayan gelişme geriliğinde mutlaka viral nedenler akla gelmelidir. CMV, sitolize ve lokal hücre nekrozuna neden olarak etki etmektedir. Bunu takiben mononükleer infiltrasyon, fibrozis ve kalsifikasyon oluşur. Virüslerle immunglobulinlerin yaptığı kompleksler hasarı daha da ağırlaştırarak hücre yapısını bozar. CMV enfeksiyonlarına %40 oranında IUGG eşlik etmektedir (39,40,41,42). Sıtma, endemik olduğu ülkelerde en sık IUGG nedenlerinden biridir. Rubella, fetal hücresel çoğalmayı bozarak, hücre sayısını azaltarak ve villus kapiller damar endotelinde hasara yol açarak fetal büyüme ve gelişme geriliğine yol açmaktadır. Konjenital rubella sendromu olan fetuslarda IUGG sıklığı % 60'a

kadar çıkmaktadır (42,43,44,). Herpes ve hepatit gibi viral enfeksiyonlara bağılı olarak da IUGG gelişimi gösterilmiştir.

Tripanosomiasis ve toksoplazmozis gibi protozoal enfeksiyonlarda ve sifilizde de gelişme geriliğı görülebilmektedir (45,46). Plasental villuslarda %20'lik bir toksoplazmozis hasarı belirgin düşük fetal doğum ağırlığıyla sonuçlanmaktadır (47,48).

6.GEBELİKTE SİGARA İÇİMİ:

Maternal sigara içimi büyüme ve gelişme geriliklerinin % 30-40'ından sorumlu olabilmektedir. İçilen sigara sayısı ile orantılı olarak fetal kilo alımında gerilik olmaktadır. Yapılan bir çalışmada, günde 11 ve üstünde sigara içen annelerin bebeklerinde yaklaşık 330 gram tartı kaybı ve 1.2 cm boy kısalığı olduğu saptanmıştır (49). Gebelikte sigara içimi ile IUGG arası ilişki nikotin, karbon monoksit, siyanit gibi metabolitlerin hemodinamiğe etkisi ile açıklanmaktadır. Sigara içenlerde azalmış plazma volüm artışı, artmış maternal plazma karbonmonoksit seviyesi, maternal kan vizkozitesi ve buna bağılı gelişen artmış fetal kan karbonmonoksit seviyesi ve fetal kan vizkozitesi sonucunda fetal gelişim ekilenmektedir. Gebelikte kan volümünün artmasına bağılı olarak total oksijen kapasitesi artmasına rağmen, sigara içen annelerde nikotinin vazokonstriktör etkisi ile uteroplasental dolaşım bozulurken, karbonmonoksit oksijen ile bağılı olan hemoglobinle reaksiyona girerek oksijen taşıma kapasitesini azaltmaktadır. Pasif sigara içicilerinde bile IUGG sıklığı artmaktadır (50,51,52,53,54,55,56). Maternal yaş, sigara içimi ve IUGG arasında ilişki olduğunu savunan çalışmalar da mevcuttur.

7.GEBELİKTE ALKOL KULLANIMI:

Lemoine ve arkadaşlarının çalışmasında, ilk defa fetal alkol sendromu tanımlanmıştır. Anormal yüz gelişimi, kardiyak malformasyonlar gibi anomalilerin eşlik ettiği fetal alkol sendromuna sıklıkla IUGG eşlik etmektedir. Alkolün özellikle ilk trimesterde kullanımı fetal alkol sendromuna yol açmakta, son trimesterde kullanımı ise fetal ağırlığı azaltmaktadır.

Plasentanın alkol metabolitlerini yeterince elimine edememesi ve fetal dokuların alkolü elimine etme hızının maternal dokulara göre daha yavaş olması nedeniyle fetüs maternal alkol alımından etkilenmektedir (49,57,58,59).

8.MATERNAL MALNUTRİSYON:

Gebelik boyunca zayıf maternal beslenmenin IUGG ile sonuçlandığını kanıtlayan retrospektif ve prospektif çok sayıda çalışma mevcuttur. Doğum tartısı üzerine en belirgin etki son trimesterde tam açlık durumunda olmaktadır. Günde 1600 kcal nin altında enerji alımıyla IUGG sıklığının arttığını savunan çalışmalar mevcuttur. Örneğin 2.dünya savaşı sırasında doğan bebeklerin kilolarında belirgin düşme saptanmıştır. Malnutrisyonu olan birçok anne 400-600 gr arasında bebek doğurmuştur. Özellikle 26. gebelik haftasının altında olanlarda malnutrisyona maruz kalma önemli risk oluşturmaktadır (60,61,62). Tüm görüşler 40. gebelik haftasına kadar alınan kilo onun altında ise belirgin risk olduğu yönünde birleşmektedir (63,64). Malnutrisyon durumunda büyüme ve gelişmeyi sağlayan birçok polipeptid hormon sentezi fetüste durmaktadır. Maternal hormonların da çoğu plasentadan geçemedikleri için fetüste büyüme ve gelişme geriliği olmaktadır.

Fetal salvage hipotezine göre malnutrisyonlu fetüste periferik insulin direnci gelişmekte ve nutrienlerde yeniden dağılım olmaktadır. Glikoz beyin gibi hayati organlara giderken, diğer organlarda gelişme geriliği oluşmaktadır (65).

Maternal gebelik kilosu ve maternal kilo kaybı doğum ağırlığında önemli bir belirleyicidir.

9.GEBELİKTE EROİN VE KOKAİN KULLANIMI

Kokain kullanımı norepinefrinin presinaptik geri alımını engelleyerek vazokonstriktör etki ile maternal kan basıncını yükselterek IUGG'ne neden olur. Kokain kullanan annelerde gebelik öncesi düşük tartı ve gebelikte yetersiz beslenmeye de daha sık rastlanmakta, bu da IUGG gelişiminde rol oynamaktadır. Eroin hem hücre sayısını hem de hücre büyüklüğünü etkileyerek simetrik IUGG'ne yol açar. Etki mekanizması hem eroinin direkt etkisi hem de kötü maternal beslenme nedeni ile olmaktadır (66).

10. ÇOĞUL GEBELİKLER

IUGG, çoğul gebeliklerin sık karşılaşılan bir komplikasyonudur. İkiz gebeliklerle kıyaslandığında üçüz gebeliklerde daha sık görülür (68). Fetal redüksiyon sonrası ikize indirgenen gebeliklerde spontan ikiz gebeliklere oranla daha sık görüldüğü bildirilmiştir (67).

Gelişme geriliğinin nedeni birden fazla fetüsün normal gelişimi için yeterli plasental rezervin olmamasıdır. Dizigotik ikizlere oranla monozigotik ikizlerde daha sık rastlanmaktadır. Fonksiyonel plasental dokunun ikizler arasında eşit paylaşımından çok, ikizlerden birinin daha fazla kullanımı söz konusudur.

SİMETRİK VE ASİMETRİK IUGR

Tüm vücutta orantılı bir küçülme olursa buna *simetrik gelişme geriliği* denir. Hem baş hem de vücut boyutlarında orantılı azalma vardır. Embriyonal gelişimde ilk 16 haftada hücre sayısında artış ön plandadır. *Hiperplazi dönemi* denilen bu dönem 32. haftaya kadar giderek yavaşlayan bir çoğalma hızıyla devam eder. 32. haftadan sonra ise sayısal artışın olduğu hiperplazi döneminin yerini hücresel hipertrofi dönemi alır. Simetrik büyüme ve gelişme geriliğinde hem hücre sayısında hem de hücre boyutunda anlamlı bir düşüşe neden olabilen bir faktörün varlığı söz konusudur. Bu faktörün gebeliğin erken dönemlerinden itibaren (özellikle ilk 32 haftada) etkili olduğu düşünülmektedir. Kimyasal bir ajana maruziyet, viral enfeksiyon, anöploidi, kronik maternal malnutrisyon ve sigara patogenezi de rol oynayabilir. Simetrik IUGR, erken başlangıçlıdır ve gelişme potansiyelinin olmadığı kabul edilir.

Asimetrik gelişme geriliği ise fetüsün yetersiz beslenmesi sonucu enerjiyi beyin ve kalp gibi vital organlara yönlendirip, karaciğer, kas ve yağ gibi dokuların gelişmemesine bağlı orantısız vücut gelişimidir. Genellikle plasental yetersizliğe bağlıdır. Geç başlangıçlıdır ve gelişme potansiyeli korunmuştur. Plasental yetmezlik, azalmış glikoz transferi ve hepatik depolanma ile sonuçlanabileceğinden fetal abdomen çevresi azalır. Baş-beyin gelişimi ise normal olmaktadır. Bu, hipoksi durumunda fetusun '*beyin koruma etkisi*' olarak bilinen çeşitli hemodinamik değişiklikler geliştirmesinden dolayıdır. Bu etkide karaciğer, beyin ve kalbe giden kan artarken, periferde kan akımı azalır. Baş büyüklüğü en son bozulan ölçümdür (69). Asimetrik gelişme geriliği, simetrik gelişme geriliğinden daha kötü bir prognoza sahiptir (70). Asimetrik ve simetrik IUGR tablo-3 deki gibi özetlenebilir.

	SİMETRİK IUGG	ASİMETRİK IUGG
NEDENLERİ	GENETİK,TORCH,ALKOL,MALNUTRİSYON İLAÇ,SİGARA	UTEROPLASENTAL YETMEZLİK
ETKİLENME ZAMANI	28. HAFTADAN ÖNCE	28.HAFTADAN SONRA
HÜCRE SAYISI	AZALMIŞ (HİPOPLAZİ)	NORMAL
HÜCRE BÜYÜKLÜĞÜ	NORMAL YADA AZALMIŞ	AZALMIŞ (HİPOTROFİ)
BAŞ ÇEVRESİ	KÜÇÜK	NORMAL
KARACİĞER, TİMUS BOYUTU	AZALMIŞ	AZALMIŞ
BEYİN/ KARACİĞER AĞIRLIK ORANI	NORMAL	ARTMIŞ
PLASENTAL BÜYÜKLÜK	NORMAL	AZALMIŞ
KONJENİTAL ANOMALİLER	SIK	NADİR
SONOGRAFİK BPD ÖLÇÜMÜ	KÜÇÜK	NORMAL
SONOGRAFİK AC ÖLÇÜMÜ	KÜÇÜK	KÜÇÜK
SONOGRAFİK HC/AC ORANI	NORMAL	ARTMIŞ
DOPPLER İNDEKSLERİ	ARTMIŞ	ARTMIŞ
GELİŞİMİ YAKALAMA HIZI	KÖTÜ	İYİ

Tablo-3. Simetrik ve asimetrik IUGG özeti.

TEŞHİS:

IUGG tanısı en kolay uterus boyutunun ölçümü ile konulur. En yaygın kullanılan metot fundus yüksekliğinin ölçümüdür. Bu yöntem ile IUGG olan vakaların 1/3'ü atlanabilir. Bu yüzden sadece tarama amacıyla kullanılmalı. Simfisiz pubis ile fundus arası mesafenin santimetre cinsinden ölçümü 20-38. haftalar arasında yaklaşık 3 haftalık yanılmayla gebelik haftasını belirleyebilir. Gebelik haftasına göre 4 haftalık küçülme IUGG tanısını koydurur.

İntrauterin büyüme ve gelişme geriliğinin esas tanısı fetal biyometrinin seri ölçümlerinin ultrasonografik olarak kayıt edilmesi ile konulmaktadır. Fetal biyometri; biparietal çap (BPD), fetal kafa çevresi (HC), abdomen çevresi (AC) ve femur uzunluğunu (FL) içermektedir. Bu ölçümlerde tahmini fetal ağırlık hesaplanır, 10. persentilin altı IUGG şüphesi uyandırır. Simetrik ve asimetrik IUGG ayırımında en sensitif belirteç AC'dir. AC'nin 2.5. persentilin altında olması %95 sensivite ile tanı koydurur (71,72). 20-36. gebelik haftaları arasında HC/AC oranı 1.2-1.0 arasında ise simetrik IUGG, 1.2 den yüksek bir oran çıkarsa asimetrik IUGG ile uyumluluk gösterir.

Bir diğer önemli ölçüm ise amniyon sıvı indeksidir (AFI). Amniyon sıvısının azalması IUGG ile yakın ilişkilidir. AFI'nın 5 cm'in altında olması ciddi morbidite gösterir (73).

Doppler velosimetre ile değerlendirme:

Uteroplasental disfonksiyonda umblikal arter (UA) diastolik akımı azalır ve sistolik akım/diastolik akım oranı artar (74). Daha ciddi durumlarda, diastolik akım kaybolabilir ya da tersine dönebilir. Eğer UA diastolik akımda anormallik olursa daha ileri doppler çalışması endike olur. Fetüs hipoksiye, beyine ve kalbe giden kan akımını düzenleyerek adapte olur. Middle cerebral arter direnci azalır, duktus venozus ya da inferior vena kava kan akımı azalır (74).

PERİNATAL MORTALİTE VE MORBİDİTE:

IUGG'de artmış fetal ve neonatal mortalite ve morbidite görülür. Anormal nörolojik gelişim prevelansı gibi fetal ölüm, doğum asfiksisi, mekonyum aspirasyonu, polisitemi, neonatal hipoglisemi ve hipotermi sıklığı da artmaktadır (74,75). Perinatal bakımdaki bütün gelişmelere rağmen IUGG'de perinatal mortalite hala yüksektir. Termde 1500-2500 gr arasında doğan bebeklerde perinatal mortalite 10. ve 50.persentil arasında doğanlara göre 5-30 kez fazladır (76). Doğum ağırlığı 10. persentilin altında olduğu olgularda gebelik haftası ilerlemesine rağmen fetal ağırlığın artmaması fetal mortalite oranını artırır. Örneğin, 38. gebelik haftasında 1250 gr doğan bebekte fetal mortalite aynı ağırlıkta 32. gebelik haftasında doğandan daha fazladır. Genel olarak fetal mortalite oranı neonatal mortalite oranına göre yüzde 50 daha fazladır ve gelişme geriliği olan erkek fetüslerde kızlara göre daha fazla mortalite oranı izlenmektedir. Minör ve majör konjenital anomali insidansında yüzde 10-

30'luk artış gelişme geriliğindeki perinatal ölümlerin yüzde 30-60'ından sorumludur. Preterm doğarlarda gelişme geriliği varsa mortalite insidansı daha yüksektir (77). İntrapartum fetal distress insidansı simetrik gelişme geriliği olanlarda yüzde 40-50 civarındadır (78).

IUGG'DE YÖNETİM:

Önce anormal fetal gelişim olduğu ortaya konur. Sonra etyolojiye yönelik araştırma yapılarak, problemin ne olduğu ve hangi gebelik evresine bağlı olduğu belirlenerek simetrik mi yoksa asimetrik IUGG mi olduğu tanısı konur. IUGG' de yönetim bireyseldir. Tedavisi olan anne hastalıklarını kontrol altına almak, annenin yatak istirahati ve beslenmenin düzeltilmesi önemlidir. Sık gebelik takibi, ultrason muayenesi ve fetal testler ile durum değerlendirmesi yapılmalıdır. Doğumun zamanlaması çok önemlidir ve sıklıkla klinisyen preterm eylemin zararlarına karşın fetal ölüm riskini göğüslemek zorunda kalır. Fetüsün intrauterin varlığının mortalitesi ve ciddi morbidite riski prematürite riskinden ağır basarsa doğum endikedir (75).

34 HAFTADAN ÖNCE

Büyüme kısıtlılığı olan fetüs tanısı 34 haftadan önce konmuşsa amniyon sıvı hacmi ve antepartum fetal takipler normaldir ve gözlem önerilir. Sonografi 2 ile 3 haftalık periyotlar ile tekrar edilir. Büyüme devam ettiği ve fetal değerlendirmeler normal olduğu sürece gebeliğin fetal matürite sağlanana kadar devam etmesine izin verilir; aksi halde doğum etkilenecektir. Zaman zaman pulmoner matürite tayini için amniyosentez, klinik kararı vermede faydalı olabilir (75,97). Her ne kadar normal amniyon sıvı hacmi fetal büyüme kısıtlılığını ekarte etmese de, oligohihamnios büyük olasılıkla fetal büyüme kısıtlılığını düşündürür. Yatak istirahatinin, fetal büyümeyi hızlandıracağına ya da böylesi fetüslerde sonuca katkısı olacağına dair bir bulgu yoktur. Buna rağmen birçok klinisyen, maternal kardiyak outputun ve muhtemelen plasental perfüzyonun maksimum olacağı lateral sırt üstü yatar pozisyonunda bir yatak istirahatını tavsiye etmektedir. Besin desteğinin, plazma hacmini genişletmenin, oksijen terapisinin, antihipertansif ilaçların, heparin ve aspirinin etkili olduğu gösterilememiştir (98). Term öncesi tanı konulmuş IUGG vakalarının çoğunda, ne kesin bir etyoloji ne de spesifik bir tedavi fetal ölüm için relatif bir riskin karşılaştırmasına dayanmaktadır. Her ne kadar fetal iyilik halini kontrol için yapılan testler çoğu vakada, güvenli gözlem ve ileri derecede büyüme kısıtlılığı gösteren fetüslerde maturasyonun devam etmesine izin verse de, uzun vadede nörolojik sonuçlar için ayrı bir durum söz konusudur (99).

34 HAFTA VE SONRASI

Termde ya da terme yakın ve büyüme kısıtlılığı gösteren fetüs için en iyi sonuç verecek yaklaşım muhtemelen doğum için acele edilmesidir. İleri düzeyde oligohidramniyos varlığında gebelik yaşı 34 hafta ya da üzerindeyse çoğu fetüs doğurtulur. Fetal kalp hızı paterni güven verici ise vajinal doğumun denenmesi düşünülebilir. Ne yazık ki böylesi fetüsler, normal büyüme gösteren eşdeğerlerine göre sıklıkla, doğumu daha az tolere ederler ve intarpartum fetal uyum için sezaryen ile doğum gerekli olur. Önemli olan, fetal akciğer matürasyonundan emin olana kadar fetal büyüme kısıtlılığının tanısındaki şüphe herhangi bir girişimi engellemelidir.

DOĞUM EYLEMİ VE DOĞUM

IUGG olduğundan şüphe edilen fetüsler, spontan ya da indüklenmiş olsun doğum eylemi boyunca fetal kalp hızı bozukluğu ile kendini gösteren tehlikeli durumlar için monitörize edilmelidir. Genelde IUGG' ne neden olan bozulmuş maternal perfüzyon veya fonksiyonel plasentanın ablasyonu ya da her ikisi sonucu yetersiz kalmış plasenta gibi durumlar doğum eylemi ile agreeve olmaktadır. Daha da önemlisi, azalmış amniyon sıvı hacmi kord kompresyonuna ve bunun doğuracağı tehlikelere yatkınlık yaratmaktadır. IUGG de sezaryen ile doğum da artmaktadır çünkü makat geliş daha yaygındır (100). Fetüs hipoksik doğum ve mekonyum aspirasyonu için risk altındadır. Ağır IUGG gösteren yeni doğan özellikle hipotermiye açıktır ve hipoglisemi, polisitemi ve hiperviskosite gibi metabolik problemlerle karşılaşması muhtemeldir.

PLASENTA:

Oksijen ve birçok besinin anneden fetüse transferi, karbondioksit ve birçok metabolik artığın fetüsten anneye transferi plasenta tarafından sağlanır. Plasenta fetal büyüme için gerekli tüm materyali sağlarken fetal katabolizma ürünlerini de uzaklaştırır. İnsan plasentası hemokoryo endotelyal yapıdadır yani koryonik villuslarda intervillöz alandaki fetal kapillerdeki fetal kan ile intervillöz alandaki maternal kan arasında direkt bir temas yoktur. Bu yapı nedeniyle her iki dolaşımdaki makromoleküllerin maternal ve fetal dolaşım arasındaki geçişleri zaman

zaman mümkün olamamaktadır. Bunun anlamı şudur; anneden fetüse ve fetüsten anneye madde geçişi öncelikle bütünlüğü bozulmamış koryonik villusdaki sinsitotrofoblastların, bu maddelerin geçişine izin vermesine bağlıdır. Fetal kan fetal kapiller duvarları intervillöz mesafedeki mezenkim ve sitotrofoblastlar tarafından sinsisyotrofoblastlardan ayrılmıştır. Maternal - fetal transferin esas biyolojik kompartmanı intervillöz alandır. Anneden fetüse geçecek maddeler önce intervillöz alana geçer ve sonra sinsityotrofoblastlara taşınır. Fetüsten anneye geçecek maddeler de sinsityumdan intervillöz alana geçer. Bu sayede intervillöz alan fetüs için akciğer, gastrointestinal kanal ve böbrek gibi iş görmüş olur.

UTEROPLASENTAL PERFÜZYON

Gebelikte uterin kan akımı anlamlı şekilde artar. Konsepsiyondan sonra 50 ml/dk olan akım termde 700 ml/dk'ya çıkar. Maternal damarlara trofoblast invazyonu 2. trimesterin başlarında olur ve dilate spiral arterler oluşur. Küçük spiral arterlerin büyük vasküler yapılara dönüşmesi uteroplaseental dolaşımı düşük rezistanslı sistem yapmasını sağlar. Bu dilatasyon nedeniyle düşük impedans alanı meydana gelir ve uterus perfüzyonunda 10-12 kat artma izlenir. Bununla fetüs için gerekli kan akımı sağlanmış olur. Bu düşük empedanslı damarlarda devamlı ileri akım gözlenir. Uteroplaseental dolaşım ile bugüne kadar çalışılan fetal damarların arasında iki büyük fark; uteroplaseental dolaşımın büyüklüğü ve kompleksliğidir. Uteroplaseental dolaşım çok dallı bir yapı göstermekte ve araştırmacılar arasında hangi kısmın çalışılacağı konusunda ve bir bölümün tüm yapıyı yansıtıp yansıtmayacağı hakkında görüş birliği yoktur.

FETAL GELİŞİMDE PLASENTANIN ROLÜ

Plasenta ve fetüs gelişimi arasındaki ilişki maternal plasental kan akımına bağlıdır. Yeterli fetüs gelişimi için plasentaya yeterli kan akımının sağlanması gerekmektedir. Bu kan akımı ve plasental besin desteği, uterus ve arteriollerinin sitotrofoblastlarca invazyonuna bağlıdır. Gebelikte sitotrofoblast invazyonu nedeniyle hücreler, kendi spesifik antijenlerini tanıma yeteneğini kaybeder. Bu antijenler invazyon için gerekli olan ekstraselüler matriks reseptörleridir. Hipoksi ve preeklampside sitotrofoblastik proliferasyon, farklılaşma ve

invazyon arasındaki denge bozulmakta ve bu da fetüs büyümesini olumsuz olarak etkilemektedir (79).

Plasentanın fetüs gelişimindeki bir başka rolü de plasenta tarafından üretilen büyüme faktörleri ve hormonlarla ilişkilidir. Bunlardan en önemlilerinden biri de HPL (human placental laktogen)'dir. Plasental sinsityotrofoblastlarca sentezlenir. Birçok laboratuvar çalışmasında, fetal gelişimin düzenlenmesinde HPL'nin rolü olduğu ispatlanmıştır. Bu etki, fetal IGF üretimini uyarması ve fetal dokulara besinsel geçişi arttırmasına bağlıdır. IGF ile yakın ilişkisinden dolayı bu hormona fetal büyüme hormonu da denilmektedir (79). Fetal gelişimde duraklama genellikle yetersiz plasental besin desteğine bağlıdır. IUGG olan fetüslerden kordosentez ile alınan kanda bakılan glikoz miktarlarının normal fetüslere oranla daha düşük çıkması da bu görüşü desteklemektedir. Aslında fetal hipoglisemi maternal besin desteğinin azalması sonucu gelişen bir fetal adaptasyon mekanizmasıdır. Bu sayede fetal /maternal glikoz konsantrasyon oranı ve gradyent geçişi korunabilmektedir. Dokulardaki glikoz alımı ve insulin salınımı kısıtlanmakta ve bu sayede fetal ve plasental dokulara yeterli glikoz sağlanabilmektedir. Hipoglisemi nedeniyle kan dolaşımındaki IGF-1 ve IGF-2 gibi bazı büyüme faktörlerinin salınımı bazen artmakta, bazen ise azalmaktadır. Büyüme faktörlerinin salınımındaki bu değişkenlik, fetüsün yetersiz besin desteği nedeniyle bozulan moleküler ve hücrel mekanizmalarına bağlıdır. Bu mekanizmalar neticesinde fetüs besin yetersizliğine gerekli adaptasyonu göstererek gelişimini sürdürür. Sonuçta gelişen büyüme ve gelişme bozukluğu aslında fetüsün yaşamını sürdürebilmek için gösterdiği başarılı bir adaptasyondur (79).

HUMAN KORYONİK GONADOTROPİN

HCG, trofoblastlardan sentezlenen glikoprotein yapıda bir hormondur. Sekresyon miktarı trofoblastik doku miktarıyla orantılıdır. Alfa ve beta subunitleri vardır. Esas aktif olan formu serbest dolaşan free beta HCG'dir. 3-9. haftalar arasındaki hızlı artış, immatür trofoblastların hızla büyümesine bağlıdır. 10-18. haftalarda düşme eğiliminde olup, 20. haftadan terme kadar plasental doku kütlelerinin artışına bağlı olarak artma gözlenmektedir (80).

Fonksiyonları şunlardır:

- β -hCG, korpus luteumun devamlılığını sağlayan en önemli faktördür.
- Adrenal ve plasental steroidogenezi uyarır.
- Fetal testisleri uyarak testosteron üretimini uyarır.

- Maternal lenfositleri etkileyerek immünsupresif rol oynar.
- Tirotrofik etkisi vardır. (81)

PREGNANCY-ASSOCIATED-PLASMA-PROTEİN-A

Trofoblastlar tarafından sentezlenen makromoleküler bir glikoproteindir. İlk defa ovülasyondan 33 gün sonra tespit edilebilir. Biyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte, immünoşupresör rol oynadığı düşünülmektedir. Serum düzeyleri gebelik süresince artmaktadır. Dolaşımda eosinofil major basic protein adı verilen protein kompleksi halinde bulunur. Bu kompleks protein, kompleman sisteminin bir üyesi olan C3'e ve anjiyotensinojene de bağlanmaktadır (82).

PAPP-A'nın çok yakın bir zamanda, insulin growth factor binding protein (IGFBP)-4 için proteaz olduğu anlaşılmıştır (83). IGF'lerin fonksiyonları üzerinde dolaylı bir etkiye sahiptir. PAPP-A tarafından parçalanmayı takiben IGFBP-4'ün IGF-1 ve IGF-2 için afiniteleri azalmakta ve dolaşımdaki serbest IGF düzeyleri artmaktadır. IGF'lerin görevi ise hücrel bölünme ve farklılaşmayı sağlayarak embriyogeneze, fetal ve plasental büyümeye yardımcı olmaktır (83). PAPP-A miktarının düşük olmasının, insülin büyüme hormonunun azalmasına yol açarak, fetal ve plasental büyümenin yetersiz kalmasına sebep olabileceği düşünülmüştür (82). Serum PAPP-A ölçümlerinin gebelikteki klinik önemini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Düşük PAPP-A düzeyleri birçok gebelik komplikasyonu ile ilişkili bulunmuştur (82).

Özellikle 80'li yıllarda yapılan çalışmalar düşük PAPP-A düzeyinin 3. trimester komplikasyonları ile olan ilgisini ortaya koymuştur. Bazı çalışmalarda düşük PAPP-A düzeylerinin antepartum kanama, prematür doğum, preeklampsia (84,85), intrauterin fetal büyüme geriliği (86) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

ALFA FETOPROTEİN

Yolk sak, fetal gastrointestinal sistem ve fetal karaciğerden sentezlenen glikoprotein yapısında makromoleküldür. Normal fetüslerde estradiol hormonunu bağlar. 32. gebelik haftasına kadar AFP seviyesi yükselir, sonra doğuma doğru hızla düşer. Doğumdan 8-12 ay sonra gebelikten

önceki seviyesine ulaşır (87,88,89). Erişkinlerdeki fonksiyonu bilinmiyor. Çoğul gebelik, açık nöral tüp defekti ve abdominal duvar defektlerinde seviyesi yükselir. Down sendromu ve trizomi 18 de seviyeleri düşer. Erişkinlerde tümör markeri olarak da kullanılabilir. Hepatosellüler karsinoma, testiküler kanser, over kanseri ve malign teratomada seviyesi yükselir.

UNKONJUGE ESTRİOL

İnsan vücudunda üretilen üç ana estrojenden biridir. Unkonjuge estriol (uE3) esas olarak üretimi plasenta ve fetüs beraberliğine dayandığı için; gebelikte önemli miktarda yükselir. Gebe olmayan kadınlarda, post menapozol kadınlarda ve erkeklerde seviyesi hemen hemen aynıdır. Fetal adrenal korteksten üretilen dehidroepiandrostenedion-sülfat (DHEA-S) fetal karaciğerde 16-hidroksidehidroepiandrostenedion-sülfata (16 α -OH-DHEA-S) dönüşür. DHEA-S ve 16 α -OH-DHEA-S, plasentada östradiol-17 α (E2) ve östriol (E3) olarak bilinen östrojenlere dönüşür. E3 üretildikten kısa bir süre sonra maternal karaciğerde konjuge forma metabolize edilir (90). Aktif formu olan unkonjuge östriol (uE3) dolaşımdaki total E3'ün %9'unu oluşturur. uE3 seviyesindeki azalma fetüsün gelişimiyle ilgili bazı problemlerin olduğunu işaret edebilir.

İLK TRİMESTER TARAMA TESTLERİ

1.ve 2. trimester tarama testleri, günümüzde en yaygın olarak kullanılan prenatal tarama testleri olma özelliğini korumaktadır. Birinci trimester Down sendromu tarama testinde bir glikoprotein olan “pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A)” ve “serbest beta hCG parametreleri” kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalara göre maternal serumda ölçülen bu iki parametre için elde edilen sonuçların gebelik haftasına, kilo ve yaşa göre median değerlerinin (MoM) maternal yaş ile birlikte kullanılması durumunda gebeliğin 11-14. haftalarında Down sendromlu vakaların %60'ını %5 yalancı pozitiflik ile belirlenebildiği bildirilmektedir. Bu oran, NT değerinin kullanılması ile daha da artırılabilir. PAPP-A trizomilerde azalır. Free β -hCG ise trizomi 21 ve 18 de artar, 13 de azalır.

BİRİNCİ TRİMESTER ULTRASONOGRAFİ:

Birinci trimester tarama programları içinde en sık uygulanan ense saydamlığı (NT) ölçümüdür. Birinci trimesterde fetus boynunun arkasında toplanan subkutan sıvı birikimi, ultrasonda translusen yani siyah görülen bölge, NT olarak tanımlanır (91,92). Artmış NT; trizomi 21, Turner sendromu ve pek çok fetal malformasyon ve genetik sendromu içeren diğer kromozomal defektleri işaret edebilir. 3mm ve üstü artışlarda kromozomal yapı normalde olsa, Kardiovasküler anomaliler (septal defektler), Pulmoner anomaliler, Diafragma hernisi, Renal anomaliler, Batın ön duvar defektleri ve Bazı genetik sendromlar (özellikle hipokinezi sendromları) gözlenebilir. Prospektif tarama yapılan altı farklı çalışmada, fetal NT ile free β -hCG veya PAPP-A'nın ortak kullanılmalarından elde edilen etkinlik ve uygulanabilirlik araştırılmıştır. Toplam 38.804 gebeliğin incelendiği ortak verilerde, trizomi 21'li fetüsleri yakalama oranı %5 yanlış pozitiflik oranı ile %86.3 olarak saptanmıştır (93). Son yıllarda yapılan çalışmalara göre ultrasonografi ile nazal (burun) kemiğin görülmesi de tarama testinin değerini artırmaktadır. Normal kromozom yapısına sahip fetüslerde nazal kemik yokluğuna %1 oranında rastlanırken, Down sendromlu fetüslerin neredeyse 2/3'ünde nazal kemik yokluğu tespit edilmektedir.

Ultrasonografi ve anneden alınan biyokimyasal testler tek başlarına tanı koydurucu testler değildir. Eğer bir risk tespit edilirse hastanın mutlaka ileri tetkik için koryon villus biyopsisi gibi kromozom analizi yapılabilecek materyal verebilen yöntemlerle değerlendirilmeleri gerekir. Ancak ilk dönemde yapılan koryon villus biyopsisi gebeliğin devamı açısından yüksek riskli bir girişimdir, bu nedenle genellikle şüpheli gebeliklerde dördüncü ayda amniosentez yapılması önerilerek hasta takibine devam edilmektedir.

İKİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTLERİ

Gebeliğin 16-20. haftaları arasında alınan tek bir kan örneği Down sendromu, trizomi 18 ve nöral tüp defekti taramasında kullanılabilmektedir. Bu tarama üçlü test olarak isimlendirilmektedir. Anne serumunda hCG, unkonjuge estriol (uE3) ve alfafetoprotein (AFP) ölçümü yapılır. Birde dördümlü test vardır. İlave olarak inhibin A düzeyi bakılır.(Tablo-4)

	AFP	HCG	E3	İnhibin A
21	↓	↑	↓	↑
18	↓↓	↓↓	↓↓	▪
13	▪	▪	▪	▪
Turner	▪	↑	↓	▪
Triploidy	↓	↑↑↑	↓	▪

Tablo-4. İkinci trimester tarama testi

Bu test ile Down sendromlu hastaların %60'ını, açık spina bifida hastalarının %90'ını ve anensefali hastaların tamamını tespit etmek mümkündür. Down sendromu riskinin yüksek olduğu durumlarda AFP ve uE3 düzeyi ortalamadan düşük, hCG düzeyi ise yüksek bulunmaktadır (94,95). AFP ortalaması Down sendromlu gebeliklerde 0,75 MoM bulunmuştur. Yanlış pozitif oranı %5 kabul edilerek Down sendromluların %34'ünü yakalar. Sigara, maternal diabet, karaciğer hastalıkları, annenin kilosundan sonuçları etkilenir. AFP'nin 6 MoM ve üstündeki sebebi belirlenemeyen artışlarında fetal kayıp oranı %10-40 olarak bildirilmiştir. uE3 ortalaması Down sendromlu gebeliklerde 0,73 MoM bulunmuştur. Yanlış pozitif oranı %5 kabul edilerek Down sendromluların %40'ını yakalar. hCG ortalaması Down sendromlu gebeliklerde 2,05 MoM bulunmuştur. Yanlış pozitif oranı %5 kabul edilerek Down sendromluların %49'unu yakalar Down sendromu dışı anomali yakalama oranı Down sendromu yakalama oranına eşittir (94,95).

Üç parametrenin yaşla korelasyonu sonucu Down sendromu saptama oranı %60-65'lere yükselir (96).

Trizomi 18'de ise AFP, hCG ve uE3 düzeyleri düşüktür. Üçlü test ile trizomi 18 yakalama oranı %60'tır.

Nöral tüp defektleri kardiyak anomalilerden sonra en sık görülen anomalilerdir. Bu anomaliye sahip bebeklerin ailelerinin %90'ından fazlasında herhangi bir risk faktörü yoktur.

Dolayısıyla tüm gebeler taranmalıdır. AFP düzeyi yüksek bulunduğunda detaylı bir ultrason ve ölçümün tekrarlanması önerilir.

Üçlü tarama testi ideal olarak 16-20. gebelik haftaları arasında uygulanmalıdır. Yapılan test sonucu artmış risk ile karşılaşıldığında testin tekrarı kesinlikle yapılmamalıdır, çünkü gebelik haftası ilerledikçe belirteçlerin değeri normal popülasyona yaklaşmaktadır.

Ultrasonografi ve anneden alınan biyokimyasal testler tek başlarına tanı koydurucu testler değildir. Eğer bir risk tespit edilirse hastanın mutlaka ileri tetkik için amniosentez gibi kromozom analizi yapılabilecek materyal verebilen yöntemlerle değerlendirilmeleri gerekir.



MATERYAL METOD

Bu çalışmaya Ocak 2006 ve Şubat 2008 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran gerekli tetkikler sonrası IUGG tanısı koyulan ve bunlardan birinci ve/ veya ikinci trimester tarama testlerine ulaşabildiğimiz gebelik haftası 36-42 hafta arasında olan 157 hasta alındı. Ayrıca normal takipli gebeliğin ardından 36-42 haftalar arasında sağlıklı bebek dünyaya getiren ve tarama testlerine ulaşabildiğimiz 146 kontrol olgusu dahil edildi.

Hastaların gebelik haftası son adet tarihine göre hesaplandı ve erken dönem ultrason ölçümleri ile onaylandı. Son adet tarihini bilmeyen yada şüpheli anamnez verenlerin erken dönem ultrason ölçümlerine göre gebelik haftası belirlendi. Çalışmaya alınan gebelerin hiçbirinde kötü obstetrik öykü, maternal veya fetal problem mevcut değildi. Takiplerinde çoğul gebelik, anöploidi, nöral tüp defekti, abdominal duvar defekti ya da ciddi anatomik defektler, diabetes mellitus, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, preeklampsi, erken membran rüptürü ve kronik maternal hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm olgularda; ultrasonografik olarak biparietal çap, femur uzunluğu ve abdominal çevrenin ölçüleri kullanılarak fetal ağırlık saptandı. Vakaların aynı anda amniyotik sıvı hacmi ve plasenta lokalizasyonu da değerlendirildi.

İntrauterin büyüme ve gelişme geriliği tanısı, erken gebelik haftası ultrasonografisi ile hesaplanan gebelik haftasına göre tahmini doğum ağırlığının 10.persantilin altında olması halinde plasentası normal yerleşimli olan ve amniyotik indeksi 5 santimetrenin altında olan gebelere konuldu. Amniyotik indeks (AI) bakılırken batın dört kadrana bölündü her dört kadranda sıvı vertikal olarak ölçüldü ve toplamı AI olarak alındı. Kordonlu cep dahil edilmedi.

Antenatal vizitlerde maternal serumdan TORCH antikorları bakılarak serolojik olarak intrauterin enfeksiyon saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm gebelerden 24-28.gebelik haftalarındaki antenatal vizitlerinde 50 gr OGTT istendi. Testlerde bozukluk olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Doğum sonrası bebeklerin kilolarına ve apgarlarına bakıldı. Genel durumu anne yanına verilemeyecek durumda olanlar, yenidoğan yoğun bakım ünitesine alındı. Kötü perinatal

sonuç kriteri olarak; respiratör distres sendromu (RDS), nekrotizan enterokolit (NEC), intraventriküler hemoraji (IVH), polisitemi, hipoglisemi, perinatal ölüm ve doğum ağırlığı haftasına göre 3. persentilin altında kalan ciddi IUGG olan vakalar alındı. IUGG tanısı koyulan 157 hastadan 91 tanesi iyi ve 66 tanesinde kötü perinatal sonuca sahipti.

Çalışmaya dahil edilen gebelerden birinci trimester tarama testi olarak gestasyonel yaşı 11 hafta-13 hafta 6 gün arasında olanlardan ense saydamlığı (NT), PAPP-A ve free β -hCG bakıldı. İkinci trimester tarama testi olarak gestasyonel yaşı 16 hafta-19 hafta 6 gün arasında olanlardan AFP, hCG ve uE3 bakıldı.

NT ölçümü 11 hafta ile 13 hafta 6 gün arasında olanlardan ultrason ile fetüs normal longitudinal CRL ölçüm pozisyonunda ense saydamlığı milimetre cinsinden ölçüldü. Bulunan değer yaş, kilo ve gebelik haftasına göre düzeltilmiş MoM (multiple of the median) değeri olarak kaydedildi.

PAPP-A, free β -hCG, AFP, hCG ve uE3 değerleri, uygun haftada alınan venöz kan örneklerinde çalışıldı. Ultrasantrifikasyonun ardından hemolizli ve lipemik olmayan serum örnekleri alındı. Markerlerin ölçümü için de Immulite 2000 firmasının kiti kullanılmıştır, solid-phase, enzyme-labeled chemiluminescent immunometric assay tekniği ile ölçüm yapılmıştır. Kitin sensitivitesi PAPP-A için 0.025 mIU/ml 'dir, free β -hCG için 1 ng/ml, AFP için 0.2 IU/ml, hCG için 0.4 mIU/ml ve uE3 için 0.1ng/ml. Bulunan değerler yaş, kilo ve gebelik haftasına göre düzeltilmiş MoM değerleri olarak kaydedildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum - maksimum) olarak nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Gruplar arasında normal dağılan sürekli ölçümlü değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Student's t test ile normal dağılmayan sürekli ölçümlü değişkenler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi.

IUGG gelişimini öngörmeye ilk ve ikinci trimester tarama testi bileşenlerinin belirleyici olup olmadığı ROC eğrisi altında kalan alan hesaplanarak değerlendirildi. Eğri altında kalan alanın önemli bulunması halinde IUGG yanıtı öngörmeye her bir bileşene ilişkin en iyi kesim noktası Youden İndeksi kullanılarak saptandı. Ayrıca, bu noktaya ilişkin duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler hesaplandı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-kare testi ile karşılaştırıldı.

Anne yaşı, kilosu ve sigaraya göre düzeltme yapıldığında ikili ve üçlü test bileşenlerinin IUGG gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin devam edip etmediği Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon analizi ile araştırıldı. Her bir bağımsız değişkene ait Odds Oranı, %95 Güven Aralığı ve önemlilik düzeyleri hesaplandı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 157 IUGG' li gebe, 146 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırılmak üzere toplam 303 adet hasta alındı. IUGG olan grup da kendi içinde 91 tane iyi, 66 tanede kötü perinatal sonuca sahip hastalardan oluşmaktaydı. Normal gebelerde ortalama yaş 26.74 iken IUGG' li gebelerde 25.01 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.002$) fakat klinik olarak bize bir anlam vermemektedir. Gravida sayısında her iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). IUGG' li gebelerin, normal gebelere göre kiloları daha düşüktü ($p<0.001$). Bu fark klinik olarak da beklenen bir parametredir.

Normal gebeler, IUGG' li gebelerden daha az sigara içiyorlardı. IUGG' li gebelerin % 10.2 si sigara içerken kontrol grubu %2.7 oranında sigara içiyordu ($p=0.009$).

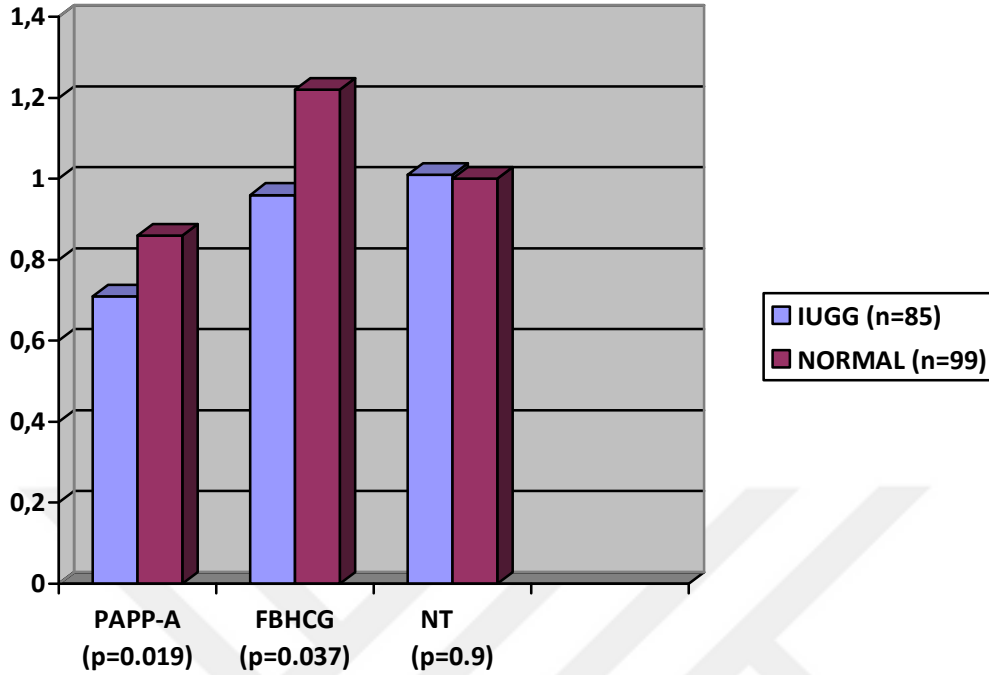
Tablo-5. Demografik özellikler

	KONTROL (n=146)	IUGG (n=157)	P
YAŞ	26.74±5.1	25.01±4.4	0.002
GRAVİDA	1.89±0.9	1.88±1.1	0.373
PARİTE	0.64±0.7	0.59±0.8	0.553
YAŞAYAN	0.64±0.6	0.54±0.75	0.220
ABORT	0.21±0.4	0.27±0.62	0.337
MATERNAL KİLO	62.82±10	57.70±9.4	<0.001
SİGARA	4(%2.7)	16(%10.2)	0.009

* Değerler ortalama ± standart sapma (mean ± SD) olarak verilmektedir.

Birinci trimester tarama testi parametreleri karşılaştırıldığında, bu test 99'u normal 85'i IUGG olan gebelere yapıldı. PAPP-A normal grupta ortalama 0.86 MoM, hasta grupta 0.71 MoM idi ($p=0.019$). Free β -hCG normal grupta ortalama 1.22 MoM, hasta grupta 0.96 MoM idi ($p=0.037$). PAPP-A ve free β -hCG'nin hasta grupta kontrole göre daha düşük çıkması istatistiksel olarak anlamlı iken, NT ise her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturamadı ($p=0.9$).

Tablo-6. İlk trimester tarama testinin IUGG öngörme başarısı



PAPP-A için 5. persentil olan 0.34 MoM değeri cut-off olarak alındığında; %18.8 sensitivite, %95 spesifite ve %76.2 pozitif prediktif değer ile normal gebeler IUGG olan gebelerden ayrılabilir.

Free β -hCG için 5. persentil olan 0.38 MoM değeri cut-off olarak alındığında; %11.8 sensitivite, %95 spesifite ve % 66.7 pozitif prediktif değer ile IUGG olan gebeler önceden saptanabilir.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin demografik özellikleri arasında yaş, sigara ve kilo açısından istatistiksel fark vardı. Bu özelliklerin belirleyicilerimizin üzerine olan etkileri kaldırıldığında; PAPP-A'nın 0.34 MoM değerinin altında olmasının, IUGG gelişimi üzerindeki anlamlı etkisi devam etti (OR=3.89 %95 CI,1.33-11.32 p=0.013). Aynı demografik özelliklere göre düzeltme yapıldığında free β -hCG'nin ise IUGG gelişimi üzerindeki anlamlı etkisini kaybettiği saptandı (p=0.251). Bu üç marker içerisinde IUGG ihtimalini en fazla etkileyen PAPP-A idi (W=6.20).

Tablo 7. İkili Test Bileşenlerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizine Göre Yaş, Vücut Ağırlığı ve Sigara Açısından Düzeltme Yapıldığında IUGG Gelişimi Üzerine Etkileri

Bağımsız Değişkenler	Odds Oranı (OR)	Wald	p değeri	%95 Güven Aralığı (OR)	
				Alt Sınır	Üst Sınır
PAPP-A (<0.34)	3.89	6.20	0.013	1.33	11.32
free β-hCG (<0.38)	1.98	1.32	0.251	0.62	6.37
NT (<0.58)	1.38	0.20	0.651	0.34	5.58

* () içindeki değerler MoM değerleri olarak verilmiştir.

PAPP-A, free β -hCG ve NT değerlerini kombine ettiğimizde %27.1 sensitivite, %91.9 spesifite ve %74.1 PPV ile IUGG' i öngörme başarısı gösterdi.

Tablo-8. Tek değişkenli analizler ve kombine test sonucunda IUGG olmayı öngörmede ikili test bileşenlerine ilişkin performans ölçütleri (%5 false pozitivite ile)

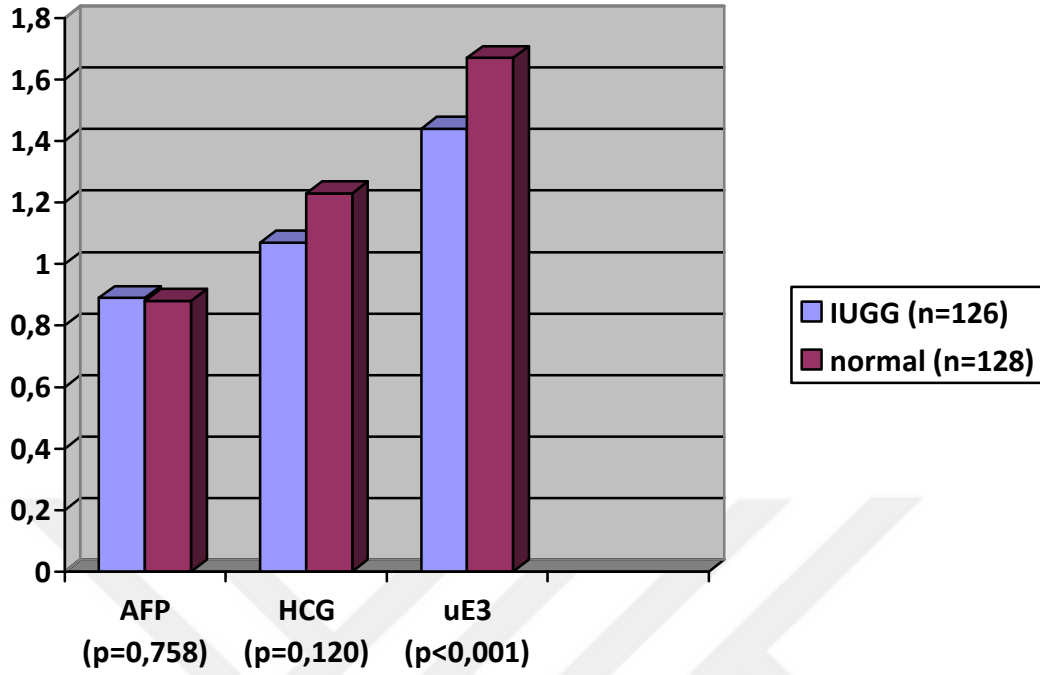
	Duyarlılık	Seçicilik	PPV ^b	NPV ^c
PAPP-A (<0.34)	%18.8	%95	%76.2	%57.7
free β-hCG (<0.38)	%11.8	%95	%66.7	%55.6
NT (<0.58)	%5.9	%95	%55.6	%54.3
İkili test^a	%27.1	%91.9	%74.1	%59.5

* () içindeki değerler MoM değerleri olarak verilmiştir.

a PAPP-A+ free β -hCG + NT, b Pozitif Tahmini Değer, c Negatif Tahmini Değer

İkinci trimester tarama testi 128 normal, 126 tane IUGG' li gebeye uygulandı. AFP ve hCG nin ortalama değerleri arasında her iki grupta fark yoktu ($p=0.758$ ve $p=0.120$). uE3 ise IUGG olan gebelerde ortalama 1,44 MoM iken kontrol grubunda 1,67 MoM olarak tespit edildi. Buda istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).

Tablo-9. İkinci trimester tarama testinin IUGG öngörme başarısı



uE3 için 5. persentil olan 0.83 MoM değeri cut-off olarak alındığında; %11.9 sensitivite, %95 spesifite ve %71.4 pozitif prediktif değer ile normal gebeler, IUGG olan gebelerden ayrılabilir.

Yaşa, kiloya ve sigaraya göre düzeltme yapıldığında uE3'ün 0.83 MoM'un altında olmasının IUGG gelişimi üzerindeki anlamlı etkisi devam etti (OR:2.80 %95 CI, 1.05-7.49 p<0.040). Bu üç marker içerisinde IUGG ihtimalini en fazla etkileyen uE3 idi (W=4.21).

Tablo-10. Üçlü Test Bileşenlerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizine Göre Yaş, Vücut Ağırlığı ve Sigara Açısından Düzeltme Yapıldığında IUGG Gelişimi Üzerine Etkileri

Bağımsız Değişkenler	Odds Oranı (OR)	Wald	p değeri	%95 Güven Aralığı (OR)	
				Alt Sınır	Üst Sınır
AFP (>1.455)	2.01	1.75	0.185	0.72	5.64
HCG (<0.32)	1.00	0.00	0.996	0.31	3.25
UE 3 (<0.83)	2.80	4.21	0.040	1.05	7.49

* () içindeki değerler MoM değerleri olarak verilmiştir.

İkinci trimester tarama testi biyokimyasal markerleri olan AFP, hCG ve uE3'ün birlikte kombinasyonu sonucu sensitivite %19.8, spesifite %90.6 ve PPV ise %50.6 olarak tespit edildi. Kombine test, uE3'ün tek başına başarısını biraz daha arttırdı.

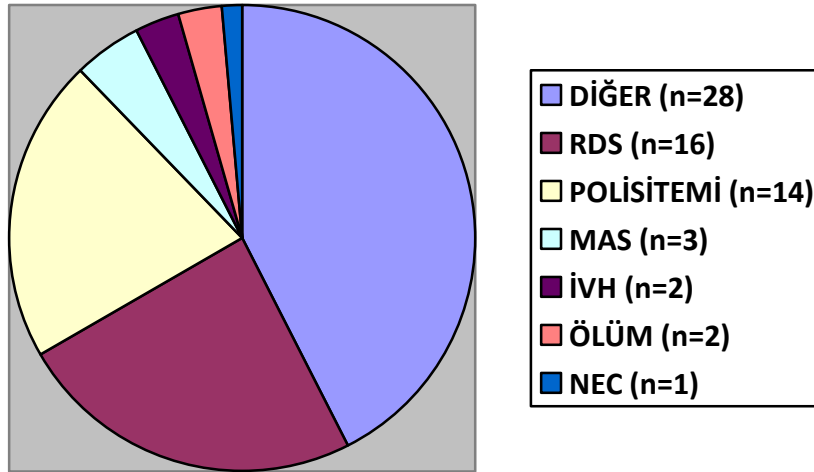
Tablo-11. Tek değişkenli analizler ve kombine test sonucunda IUGG olmayı öngörmede üçlü test bileşenlerine ilişkin performans ölçütleri

	Duyarlılık	Seçicilik	PPV ^b	NPV ^c
AFP (>1.455)	%8.7	%95.0	%64.7	%51.5
hCG (<0.32)	%4.8	%95.0	%50.0	%50.4
uE 3 (<0.83)	%11.9	%95.0	%71.4	%52.4
Üçlü test^a	%19.8	%90.6	%50.6	%28.1

* () içindeki değerler MoM değerleri olarak verilmiştir.

a AFP+ hCG+uE3, b Pozitif Tahmini Değer, c Negatif Tahmini Değer

157 tane IUGG olan gebe grubunda 66 tane kötü perinatal sonuca ait hasta oldu. Kötü perinatal sonucun dağılımı tablo-12'de özetlenmiştir



Tablo-12. 66 kötü perinatal sonucun dağılımı

IUGG olan gebeler grubu içinde birinci trimestir tarama testi 85 hastaya yapıldı. Bunlardan 52 tanesi iyi, 33 tanesine de kötü neonatal sonuca sahipti. Bu gruplar arasında PAPP-A ve free β -hCG değerleri her iki grupta da aynı idi. NT düzeyi ise iyi neonatal sonuç grubunda ortalama 0,95 MoM, kötü neonatal sonuç grubunda ortalama 1,08 MoM idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,020$).

Tablo-13. İlk trimester tarama testinin kötü perinatal sonuca etkisi

	İyi sonuç (n=52)	Kötü sonuç (n=33)	P
PAPP-A (MoM)	0.63 (0.13-4.14)	0.66 (0.15-1.63)	0.993
free β -hCG (MoM)	0.98 (0.19-2.96)	0.74 (0.26-2.79)	0.308
NT (MoM)	0.97 (0.16-1.42)	1.08 (0.64-1.77)	0.020

Not: Median değerler ve parantez içindeki değerler minimum-maksimum olarak ifade edilmiştir.

Yaşa, kiloya ve sigaraya göre düzeltme yapıldığında tek başına anlamlı olan NT değerlerindeki fark değerini tamamen kaybetmektedir.

Tablo-14. İkili Test Bileşenlerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizine Göre Yaş, Vücut Ağırlığı ve Sigara Açısından Düzeltme Yapıldığında IUGG'li Grupta Kötü Sonuç Gelişimi Üzerine Etkileri

Bağımsız Değişkenler	Odds Oranı (OO)	Wald	p değeri	%95 Güven Aralığı (OO)	
				Alt Sınır	Üst Sınır
PAPP-A (<0.34)	1.04	0.004	0.952	0.32	3.37
free β-hCG (<0.38)	1.49	0.34	0.558	0.39	5.69
NT (<0.58)	-	-	-	-	-

* () içindeki değerler MoM değerleri olarak verilmiştir.

İlk trimester tarama testi markerlerinin hiçbirisi düşük yalancı pozitiflik ile kötü perinatal sonucu öngörmede başarılı olamadılar. Kombine testin sensitiviteside %3 idi.

Tablo-15. Tek değişkenli analizler ve kombine test sonucunda IUGG'li grupta kötü perinatal sonuca sahip olmayı öngörmeye ikili test bileşenlerine ilişkin performans ölçütleri

	Duyarlılık	Seçicilik	PPV ^b	NPV ^c
PAPP-A (<0.34)	%18.2	%80.8	%37.5	%60.9
free β-hCG (<0.38)	%15.2	%90.4	%50.0	%62.7
NT (<0.58)	%0	%90.4	%0	%58.8
İkili test^a	%3.0	%96.2	%33.4	61.0

* () içindeki değerler MoM değerleri olarak verilmiştir.

a PAPP-A+ free β-hCG + NT, b Pozitif Tahmini Değer, c Negatif Tahmini Değer

İkinci trimester tarama testi; 73'ü iyi ve 53'ünde kötü neonatal sonuca sahip toplam 126 IUGG olan gebeye uygulandı. Bu iki grup arasında AFP, hCG ve uE3 değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Ama kötü perinatal sonuca sahip olan grupta uE3 düzeyi oldukça düşüktü (p=0.074).

Tablo-16. İkinci trimester tarama testinin kötü perinatal sonuca etkisi.

	İyi sonuç (n=73)	Kötü sonuç (n=53)	P
AFP (MoM)	0.81 (0.33-2.55)	0.82 (0.29-2.09)	0.786
hCG (MoM)	0.97 (0.19-4.28)	0.83 (0.19-2.51)	0.113
uE3 (MoM)	1.51 (0.36-3.89)	1.34 (0.12-2.60)	0.074

Not:Median değerler ve parantez içindeki değerler minimum-maksimum olarak ifade edilmiştir.

AFP, hCG ve uE3 değerlerini yaş, sigara ve maternal kiloya göre etkilerini düzeltip kombine ettiğimizde yine uE3 düzeyindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlı olmasa da önemli derece farklıydı.

Tablo-17. Üçlü Test Bileşenlerinin Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon Analizine Göre Yaş, Vücut Ağırlığı ve Sigara Açısından Düzeltme Yapıldığında IUGG'li Grupta Kötü Perinatal Sonuç Gelişimi Üzerine Etkileri

Bağımsız Değişkenler	Odds Oranı (OO)	Wald	p değeri	%95 Güven Aralığı (OO)	
				Alt Sınır	Üst Sınır
AFP (>1.455)	1.17	0.06	0.803	0.33	4.12
hCG (<0.32)	1.54	0.26	0.608	0.30	8.03
uE 3 (<0.83)	2.35	2.29	0.130	0.78	7.10

* () içindeki değerler MoM değerleri olarak verilmiştir.

IUGG olan gebeler içinde kötü perinatal sonucu belirleme ikinci trimester tarama testi ilk trimester tarama testinden biraz daha başarılıydı. Düşük yalancı pozitiflik ile hem uE3 hem de kombine testin sensitivitesi ilk trimester tarama testinden daha başarılıydı.

Tablo-18. Tek değişkenli analizler ve kombine test sonucunda IUGG'li grupta kötü perinatal sonuca sahip olmayı öngörmede üçlü test bileşenlerine ilişkin performans ölçütleri

	Duyarlılık	Seçicilik	PPV ^b	NPV ^c
AFP (>1.455)	%9.4	%91.8	%45.5	%58.3
hCG (<0.32)	%5.7	%95.9	%50.0	%58.3
uE 3 (<0.83)	%17.0	%91.8	%60.0	%60.4
Üçlü test ^a	%17.0	%90.4	56.3	%60.0

* () içindeki değerler MoM değerleri olarak verilmiştir.

a AFP+hCG+uE3, b Pozitif Tahmini Değer, c Negatif Tahmini Değer

TARTIŞMA

Perinatal mortalite ve morbiditeyi belirgin şekilde etkileyen İUGG'nin saptanarak uygun şekilde takibinin yapılması önemlidir. Gebelik haftasına göre küçük fetüslerin takibi, kötü perinatal sonuç riski yüksek olan düşük büyüme hızlı fetüsle, küçük fakat normal büyüyen fetüsün ayrımı yapılamadığından güçtür. Gelişimi yavaş olan fetüste antenatal teşhis iki basamaktan oluşur:

1- Küçük fetüsün saptanması, 2- Gerçek risk altındaki fetüsün tespiti.

İntrauterin dönemde gelişimi yavaş olan fetüsler klinik muayene ile %30, ultrason ile %43-90 arasında saptanabilmektedir (101). Bu fetüsler saptandıktan sonra risk altındaki fetüslerin belirlenmesi gerekmektedir. Antenatal dönemde kullanılan metotlar yeterli olmadığından şüphelenilen bütün küçük fetüsler aynı protokolle takip edilmektedir. Bu testler pahalı, zaman alıcıdır ve eyleme gereksiz müdahaleye neden olabilmektedir. Bununla beraber küçük fetüslerin çoğunda perinatal problem yoktur (102). Doğum ağırlığı perinatal morbidite ve mortaliteyi fazla etkilemez. Antenatal takibin amacı uteroplasental yetmezlik sonucu gelişecek intrauterin eksitus ve perinatal asfiksi riski olan fetüsleri saptamaktır.

Çalışmamızda anne yaşı, anne kilosu ve sigara içimi dışında diğer demografik özelliklerde fark yoktu. Sigara içimi IUGG olan grupta daha fazlaydı. Maternal kilo hasta grupta daha düşüktü. Bunlarda klinik olarak beklenen bulguları. Çalışmamızın güvenilirliğini arttırmak için yaş, sigara ve maternal kilo düzeltilmesi yapılmıştır.

Bizim çalışmamızın iki büyük amacı vardı. Biri birinci ve ikinci trimester tarama testlerini kullanarak IUGG olacak gebelikleri önceden saptamak. İkincisi ise, yine aynı testlerdeki markerleri kullanarak IUGG olan gebelerin perinatal sonuçlarını önceden belirleyebilmektir. Bu çalışmada erken gebelikte maternal dolaşımda bulunan bazı fetoplasental kaynaklı PAPP-A, hCG, AFP ve E3 gibi trofoblast kaynaklı steroidlerin ve/veya proteinlerin geç gebelikteki kötü perinatal sonuçların göstergesi olabilir hipotezine dayanılarak yola çıkıldı.

Birinci trimester tarama testi markerleri olan PAPP-A, free β -hCG ve NT yaşı, sigara ve kilo ve gebelik yaşı düzeltilmesine göre uyarlanmış MoM değerlerini kullanarak önemli farklar bulduk.

Literatürde bu markerlerin IUGG olan gebeleri önceden belirleyebilmesini araştıran az sayıda yayın mevcuttur. Bunlarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Morssink ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelik yaşına göre 5. persentilin altında ağırlık ile doğan 73 bebek ile 87 adet normal kilo ile doğan bebeğin ilk trimester PAPP-A seviyeleri karşılaştırılmış. İstatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark bulunamamıştır (103). Bununla beraber bir başka çalışmada Pedersen ve arkadaşları, doğum kilosuna göre erken gebelik PAPP-A seviyeleri arasında pozitif korelasyon bulmuşlar (104). Ong ve arkadaşları çalışmalarında 5297 kadın incelemiş düşük PAPP-A seviyeleri ile IUGG arasında ilişki bulmuş (105). Bu çalışmalarda sigara ve maternal kilo ile ilgili düzeltme yapılmamıştır.

15 ayrı hastanede 8839 gebede Smith ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 370 IUGG olan hasta grubunda PAPP-A ve free β -hCG seviyelerini karşılaştırmışlar; hasta grupta anlamlı derecede düşük bulmuşlar (106).

Bir başka çalışmada Yaron ve arkadaşları, içinde IUGG'de olan 1622 gebe incelemiş çalışmada gruplar arası PAPP-A, free β -hCG ve fetal NT seviyeleri bakılmış, sadece PAPP-A seviyesinin 0.50 MoM değerinin altında IUGG'ni saptamada 3.3 kat anlamlı olduğunu bulmuşlar. (107).

David Krantz ve arkadaşları, 384'ü IUGG olmak üzere toplam 5815 gebe üzerinde kötü gebelik sonuçlarında markerleri test etmişler. IUGG olan grupta PAPP-A'nın 1. persentil olan 0.29 MoM değerinin altında 5.4 odds ratio (OR) değeri ile %3.3 sensitivite, %99.3 spesifite ve %24.1 Pozitif prediktif değer (PPV) ile IUGG'ni öngörme başarısı göstermiş. Free β -hCG ise yine 1. persentil olan 0.21 MoM değerinin altında olmak koşuluyla 2.7 OR değeri ile %2 sensitivite, %99.2 spesifite ve %14.3 PPV ile IUGG öngörme başarısı göstermiş (108).

Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde ilk trimester tarama testlerinde önceden IUGG'ni belirlemede PAPP-A ve free β -hCG nin düzeyindeki düşüklüğün önemli olduğu bulundu. NT değerinin ise bu konuda önemi olmadığını bulduk. Birçok çalışmada free β -hCG seviyeleri ile IUGG arasında ilişki olmamasına rağmen hem bizim çalışmamızda hem de David Kranzt ve arkadaşlarının çalışmasında önemli oranda ilişki vardı.

Hem PAPP-A hem de free β -hCG sinsityotrofoblastlar tarafından sentezlenir (109,110). Bunlar farklı patofizyolojik mekanizmalar ile ilk trimesterdeki trofoblast fonksiyonu ile geç dönemdeki kötü perinatal sonucu yansıtır. PAPP-nın trofoblast fonksiyonunun regölasyonunda özel bir yeri vardır. PAPP-A insulin like growth faktör binding protein (IGFBP) için bir proteazdır (83). PAPP-A eksikliğinde IGFBP yıkılamayacağı için seviyesi artar. Seviyesi artan IGFBP daha fazla IGF-1 ve IGF-2 bağlar. Serbest halde bulunan IGF azalacağı için fetal büyüme olumsuz etkiler. (111,112). IGF trofoblastlardan glukoz ve amino asid emilimini kontrol eder (113) ve desiduada trofoblast invazyonunu otokrin ve parakrin olarak kontrol eder (114.). özet olarak belirtirsek ilk trimester düşük serum PAPP-A konsantrasyonu gebeliğin geç döneminde ortaya çıkabilecek kötü gebelik sonucunu yüksek oranda önceden işaret edebilir.

İkinci trimester tarama testinin markerleri olan AFP, hCG ve uE3 önemine baktığımızda literatür ile uyumlu veriler bulduk. Çalışmamızda uE3'ün önemli oranda IUGG olan gebelerde düşük çıktığı görüldü. Ama aynı fark AFP ve hCG de görülmedi. Koraljka Duric ve arkadaşlarının 35'i IUGG olan 677 gebe üzerinde yaptıkları karşılaştırmada AFP ve hCG MoM değerleri arasında iki grup arasında önemli bir fark bulamamışlar. Ama uE3 düzeyini IUGG olan grupta anlamlı derecede düşük bulmuşlar (115).

Sadece düşük uE3 önemini vurgulamaya çalışan Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada 1096 tane 2.trimester tarama testi yapılan gebe alınmış. hCG ve AFP düzeyi 2 MoM değerinin altında olanlar çalışmaya alınmış, sigara içenler çalışmaya alınmamış uE3 düzeyini 0.75 MoM altında ve üstünde olanlar olmak üzere iki gruba ayırmışlar. 0.75 MoM altında uE3 değeri olan grupta IUGG kontrol grubuna göre anlamlı miktarda yüksek bulmuşlar (116).

AFP ve hCG seviyelerinde her iki grupta fark bulan çalışmalarda literatürde mevcuttur. Odibo AO ve arkadaşlarının yaptığı 255 IUGG olan gebeyi sağlıklı 1785 gebe ile karşılaştırdıkları bir çalışmada AFP'yi 2.0 MoM değerinin üstünde, hCG'yi 2.5 MoM üstünde ve uE3'üde 0.9 MoM değerinin altında anlamlı bulmuşlar (117).

Bu çalışmayı destekleyen bir başka çalışmada Yaron ve arkadaşları 2.trimester tarama testi yapılan 24000 gebe çalışmaya dahil etmiş içlerinde IUGG de olan kötü gebelik sonuçları ile markerlerin ilişkileri incelemiş yüksek AFP ve hCG ile düşük uE3 seviyeleri IUGG gibi kötü gebelik sonucunu belirlemede anlamlı bulmuş (118).

Düşük uE3 seviyesi sadece fetal anomaliden kaynaklanmaz aynı zamanda plasental patolojilerden de kaynaklanır. Maternal plazmada estriol seviyesi aynı zamanda fetal ve plasental steroidogenik kooperasyona ve prekürsörü olan fetal adrenal kaynaklı dehidroepiandrosteronun ulaşılabilirliğine bağlıdır. Uteroplasental kan akımındaki azalma sonucu unkonjuge estriolun üretimi azalır. Bu nedenle ikinci trimestirdeki düşük uE3 seviyesi plasental ya da fetal disfonksiyonu yansıtır (119). Plasental disfonksiyon ilerde gelişecek kötü gebelik sonucuna yatkınlık yaratır. Maternal serum uE3 düzeyi 15-20. haftalar arasında her hafta %20 artar. Sigara içenlerde uE3 seviyesi içmeyenlere göre %15 düşük seyreder (120).

İlk ve ikinci trimester tarama testlerindeki kullanılan markerleri kombine olarak IUGG'ni öngörme başarısını değerlendirdik. PAPP-A, free β -hCG ve NT nin IUGG için sensitivitesi %27.1, spesifitesi %91.9 ve pozitif prediktif değeri %74.1 olarak bulduk. AFP, hCG ve uE3 ün kombinasyonundan IUGG için sensitivite %19.8, spesifite %90.6 ve pozitif prediktif değer %50.6 olarak bulduk.

Literatürde birinci trimester tarama markerlerini IUGG için kombine eden tek bir çalışmaya rastladık. David Krantz ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada PAPP-A için sensitivitesi en yüksek 0.45 (5. persentil) MoM değerinin altı ve free β -hCG için sensitivitesi en yüksek olan 0.21(1. persentil) MoM değerinin altı NT ile beraber kombine edildiğinde %11.2 sensitivite, %95.3 spesifite ve %13.8 PPV (108) ile çalışmamıza benzer sonuçlar gösteriyordu. İkinci trimester tarama markerleri için sadece 2 çalışma mevcuttur. Birinde Odibo ve ark. AFP>2.0, hCG>2.5 ve uE3<0.9 MoM aldıklarında %46 sensitivite, %66 spesifite, %11 PPV ve %90 NPV bulmuşlar (117). Diğer çalışmada Urdzik ve ark. %5 FP ve %95 spesifite ile %36.4 sensitivite, %32.1 PPV ve %95.8 NPV bulmuşlardır (121).

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalar ile paralel seyretmiştir. Biyokimyasal markerlerin çeşitliliğine ve ultrason markerleri ile değişik şekilde kombinasyona rağmen günümüze kadar şu iki kriteri kapsayan kombinasyonu bulmak mümkün olmamıştır.

- 1) %5 yalancı pozitiflikte yüksek sensitivite ve spesifite ile yüksek PPV ve NPV
- 2) Seçilmemiş gebe popülasyonunda IUGG'ni öngörmeye yönelik bir tarama testi.

Literatürdeki çalışmalarda genelde 2-7 yıl arasında 1-15 merkez arasında yapıldığı için ve genelde tüm kötü gebelik sonuçları olan preeklampsi, IUGG, preterm eylem, erken membran rüptürü vs. çalışmaya aldıkları için ve tüm haftalardaki doğumları aldıkları için sayıca bizim

çalışmamızdan fazla görünüyor. Bazı çalışmalar sigara içimi, maternal kilo ve yaş değişimleri ile ilgili düzeltme yapmamışlar. Bizim çalışmamızda sadece IUGG ve bunun sonucunda meydana gelen kötü perinatal sonuçlar dahil edildi. Ayrıca prematürite etkileriyle karışmaması için sadece 36 hafta ve üzerinde doğum yapanlar çalışmaya alındı. İstatistiksel analiz yaparken sigara, maternal kilo ve yaş düzeltilmesi yapıldı.

Bizim çalışmamızın ikinci amacı olan ilk ve ikinci tarama testlerini kullanarak IUGG olan hastalardaki kötü perinatal sonucu öngörme başarısını belirlemektir. Kötü perinatal sonuca ait IUGG olan fetüsleri, perinatal sonucu iyi olan IUGG olan fetüslerle karşılaştırdık. Çalışmamızda her iki grup arasında PAPP-A, free β -hCG ve NT değerlerinin önemli bir fark oluşturmadığını ve kombine testin kötü perinatal sonucu öngörmede başarısız olduğunu bulduk. Literatürde birinci trimester tarama testleri markerleri olan PAPP-A, free β -hCG ve NT değerlerini kullanarak IUGG olan gebelerde kötü perinatal sonuçları önceden tahmin etme başarısını araştıran bir başka çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle bizim çalışmamız bu konuda yapılmış tek çalışma olması yönünden önemlidir.

İkinci trimester tarama testi biyokimyasal markerleri olan AFP, hCG ve uE3 seviyelerinin IUGG olan gebelerde kötü perinatal sonuç ile ilgisini araştıran literatürde tek bir çalışmaya rastlandı. Ilagan ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, 222'sinin perinatal sonucu iyi, 39'unun kötü olduğu 261 tane IUGG olan gebe alınmış idi. Bunlarda ikinci trimesterde bakılan AFP, hCG ve uE3'ün MoM değerleri ile karşılaştırılmış. Yüksek hCG 2.6 kat, düşük uE3 ise 5.5 kat daha fazla kötü perinatal sonuç ile ilişkili bulunmuş. AFP düzeylerinde ise iki grup arasında fark bulamamışlar. Tek başına hCG %80 spesifite ile %46 sensitivite ve %29 PPV ile kötü perinatal sonucu önceden belirleyebilme başarısı göstermiş. uE3 ise hCG'den biraz daha iyi olmak üzere %87 spesifite ile %36 sensitivite ve %33 PPV değeri ile kötü perinatal sonucu öngörme başarısı göstermiş. Kombine kullanımda sensitivite %67'ye yükselmiş, spesifite %70 ve PPV ise %28'e gerilemiş. Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak AFP, hCG, uE3 için fark bulamadık ama kötü perinatal sonuca sahip olan grupta uE3 yine önemli derece düşüktü. Kombine testin başarısı %17 sensitivite, %90.4 spesifite ve %50.3 PPV olarak bulduk.

Bu tarama testlerinin kötü perinatal sonucu belirleme başarısı, gelecekte daha çok hasta üzerinde ve daha çok çalışma sonucunda netlik kazanacaktır.

SONUÇ

Çalışmamız vaka kontrol çalışması şeklinde yapılmış olup, çalıştığımız hasta grubu perinatolojide sık karşılaşılan problemlerden biri olan ve halen morbidite ve mortalitesi yüksek bir gebelik sorunu olan IUGG olan gebelerden oluşturuldu.

Çalışmamızda iki amacımız vardı. Biri, ilk ve ikinci trimester tarama testinde kullanılan markerlerin IUGG üzerine etkisi olup olmadığını, eğer varsa etkisi henüz erken dönemde ilerde IUGG riski olabileceğini tespit edip, gebeliğin daha yakın takip edilmesini önermek. Bir diğer amacımızda ise IUGG olan gebeler içinde yine aynı markerlerin kötü perinatal sonuca olan etkilerini araştırmak istedik.

Çalışmamızın ilk kısmında markerlerimizi IUGG olan grup ile normal sağlıklı gebeliği olup sağlıklı bebek doğuran kontrol grubumuz ile karşılaştırdık. Birinci trimesterde bakılan maternal serum free β -hCG ile PAPP-A değerlerinin IUGG olan grupta anlamlı derecede düşük bulduk. NT ölçüm değerlerinde her iki grup arasında fark bulamadık. İkinci trimester tarama testinde kullanılan uE3 seviyesini yine hasta grupta anlamlı derecede düşük bulduk. Buna rağmen hCG ve AFP değerlerinde ise iki grup arasında fark yoktu.

Çalışmamızın ikinci kısmında sadece IUGG olan grubu, iyi perinatal sonucu olan bebeklere sahip grup ile kötü perinatal sonucu olan bebeklerin oluşturduğu iki gruba ayırdık ve markerlerimizin etkilerini karşılaştırdık. Kötü perinatal sonuç üzerine ilk trimester tarama testinde kullanılan markerlerin hiçbirinde başarılı sonuç yoktu. Literatürde buna benzer bir çalışmaya rastlamadık. İkinci trimester tarama test markerlerinden yine uE3 kötü perinatal sonucu belirlemede anlamlı, AFP ve hCG seviyeleri ise iki grup arasında benzer bulundu. Bu konuda hasta sayısı arttırılarak yapılan daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Benn PA, Horne D, Briganti S, Rodis JF, Clive JM. Elevated second-trimester maternal serum hCG alone or in combination with elevated alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol* 1996;87:217-22.
2. Schleifer RA, Bradley LA, Richards DS, Ponting NR. Pregnancy outcome for women with very low levels of maternal serum unconjugated estriol on second-trimester screening. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1152-6.
3. Milunsky A, Nebiolo L. Maternal serum triple analyte screening and adverse pregnancy outcome. *Fetal Diagn Ther* 1996;11:249-53.
4. Chandra S, Scott H, Dodds L, Blight C, Van Den Hof M. Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:775-81.
5. Burton BK. Outcome of pregnancy in patients with unexplained elevated or low levels of maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol* 1988;72:709-13.
6. Simpson JL, Palomaki GE, Mercer B, Haddow JE, Andersen R, Sibai B, et al. Associations between adverse perinatal outcome and serially obtained second- and third-trimester maternal serum alpha-fetoprotein measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1742-8.
7. Waller DK, Lustig LS, Cunningham GC, Golbus MS, Hook EB. Second trimester maternal serum alpha-fetoprotein levels and the risk of subsequent fetal death. *N Engl J Med* 1991;325:6-10.
8. Onderoglu LS, Kabukcu A. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin level associated with adverse pregnancy outcome. *Int J Gynecol Obstet* 1997;56:245-9.
9. Gonen R, Perez R, David M, Dar H, Merksamer R, Sharf M. The association between unexplained second-trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1992;80:83-6.
10. Berkeley AS, Killackey MA, Cederqvist LL. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels associated with breakdown in fetal-maternal-placental barrier. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:859-61.
11. Bartha JL, Romero-Carmona R, Escobar-Llompert M, Paloma-Castro O, Comino-Delgado R. Human chorionic gonadotropin1468 Ilagan et al and vascular endothelial growth factor in normal and complicated pregnancies. *Obstet Gynecol* 2003;102:995-9.

12. Kowalczyk TD, Cabaniss ML, Cusmano L. Association of low unconjugated estriol in the second trimester and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1998;91:396-400.
13. Bradley LA, Canick JA, Palomaki GE, Haddow JE. Undetectable maternal serum unconjugated estriol levels in the second trimester: risk of perinatal complications associated with placental sulfatase deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:531-5.
14. Schoen E, Norem C, O'Keefe J, Krieger R, Walton D, To TT. Maternal serum unconjugated estriol as a predictor for Smith-Lemli-Opitz syndrome and other fetal conditions. *Obstet Gynecol* 2003;102:167-72.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. Washington (DC): The College; 2000.
16. Piper JM, Xenakis EMJ, McFarland M, Elliot BD, Berkus MD, Langer O. Do growth-retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity and mortality than appropriate grown premature infants? *Obstet Gynecol* 1996;87:169-74.
17. Kok JH, den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP, Brand R. Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life. *BJOG* 1998;105:162-8.
18. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967 ;71. 159-163
19. Usher R, Mclean F :Intrauterine growth of live born caucasian infants at sea level : Standarts obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks gestation. *J Pediatr* 74 :901,1969
20. Manning FA, Intrauterine growth retardation :etiology, pathophysiology, diagnosis and treatment, In *Fetal Medicine : Principles and Practice*. Norwalk Conn, Appleton and Lange 313, 1995
21. Creasy RK, Resnik R: Intrauterine growth restriction: *Maternal Fetal Medicine Principles and Practice*. Üçüncü baskı. Creasy RK, Resnik R (eds.) W.B.Saunders Company Philadelphia 1994, S:558-573.
22. Neerhof MG. Causes of intrauterine growth restriction. *Clin Perinatol* 1995;22:375-85.
23. Laurini R, Laurin J, Marsal K, Placental histology and fetal blood flow in intrauterine growth retardation :*Acta Obstet Gynecol Scand* 1994 ;73:529-534
24. Pollack RN, Divon My. Intrauterine growth retardation :definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35:99-107

- 25.** Huizinga CT, Engelbregt MJ, Rekers-Mombarg LT, Vaessen SF, Delemarre-van de Waal HA, Fodor M. Ligation of the uterine artery and early postnatal food restriction – animal models for growth retardation. *Horm Res.* 2004;62(5):233-40. Epub 2004 Oct 12.
- 26.** Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JA :Chronic renal disease and pregnancy and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 163:453.1990
- 27.** Leborgne-Samuel Y, Kadhel P, Ryan C, Vendittelli F.: Sickle cell disease and pregnancy :*Rev Prat.* 2004 Sep 30;54(14):1578-82
- 28.** Rochelson B, Kaplan C, Guzman E, Arato M, Hansen K, Trunca C : A quantitative analysis of plasental vasculature in the third trimester fetus with autosomal trisomy. *Obstet Gynecol* 75 :59, 1990
- 29.** Snijders RJM, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaides KH :Fetal growth retardation : Associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 168 : 547, 1993
- 30.** Van Vugt JM, Kardorp VH, van Zalen-sprock RM, van Gejin HP. Fetal growth retardation and structural anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991 ;42 Suppl :S 79-83.
- 31.** Moerman P, Fryns JP, Goodeeris P, Lauweryns JM : Spectrum of clinical and autopsy findings in trisomy 18 syndrome. *J Hum Genet* 30 :17, 1982
- 32.** Sickler GK, Nyberg DA, Sohaey R, Luthy DA. *J Ultrasound Med.* 1997 Sep;16(9): 609-14 Polyhydramnios and fetal intrauterine growth restriction: ominous combination.
- 33.** Correa-Villasenor A, Cragan J, Kucik J, O'Leary L, Siffel C, Williams L.The Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program: 35 years of birth defects surveillance at the Centers for Disease Control and Prevention. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003 Sep;67(9):617-24.
- 34.** Chang DM, Wu YL, Chu SJ, Lai JH.: Prognostic factors and fetal outcomes of lupus pregnancy in Taiwan.: *Clin Exp Rheumatol.* 2003 Nov-Dec;21(6):798
- 35.** Baboonian C, Smith DA, Shapland D, Arno G, Zal B, Akiyu J, Kaski JC.Placental infection with Chlamydia pneumoniae and intrauterine growth restriction.*Cardiovasc Res.* 2003 Oct 15;60(1):165-9
- 36.** Bittencourt AL, Garcia AG. Pathogenesis and pathology of hematogenous infections of the fetus and newborn.*Pediatr Pathol Mol Med.* 2002 Jul-Aug;21(4):353-99. Review. PMID: 12092705

37. Klein JO, Remington JS. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. In: Remington JS, Klein JO eds. Infectious diseases of the fetus & newborn infant 4 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995:1-19
38. Van Dongen AJ, Verboon-Maciolek MA, Weersink AJ, Schuurman R, Stoutenbeek P. Fetal growth restriction and viral infection. *Prenat Diagn.* 2004 Jul;24(7):576-7. PMID: 15300754
39. Donner C, Liesnard C, Content J, Busine A, Aderca J, Rodesch F, Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 1993;82:481-486
40. Eskild A, Jenum PA, Bruu AL. Maternal antibodies against cytomegalovirus in pregnancy and the risk of fetal death and low birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005 Nov;84(11):1035-41.
41. Barton LL. Case 25-2003: congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2003 Oct 16;349(16):1575-6; author reply 1575-6.. PMID: 14561803
42. Khan NA, Kazzi SN. Yield and costs of screening growth-retarded infants for torch infections. *Am J Perinatol.* 2000;17(3):131-5
43. Peckham CS. Clinical and laboratory study of children exposed in utero to maternal rubella. *Arch Dis Child* 1972 ;47:571-577
44. Figueroa-Damian R, Ortiz-Ibarra FJ, Arredondo-Garcia JL, Ahued-Ahued JR. The outcome of pregnancies complicated by rubella, 1990-1997 *Salud Publica Mex.* 1999 Jul-Aug;41(4):271-7. Spanish.
45. Daffos F, Forestier F, Capella –Pavlovsky M. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis *N Eng J Med* 1988; 318:271-275
46. Ricci JM, Fojako RM, O'sullivan MJ. Congenital syphilis. The University of Miami/Jackson Memorial Medical Center Experience, 1986 –1988 *Obstet Gynecol* 1989 ;74: 687-693
47. Kalanda BF, van Buuren S, Verhoeff FH, Brabin BJ. Anthropometry of fetal growth in rural Malawi in relation to maternal malaria and HIV status. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 Mar;90(2):F161-5.
48. Cot M, Deloron P. [Malaria during pregnancy: consequences and interventional perspectives] *Med Trop (Mars).* 2003;63(4-5):369-80. Review. French. PMID: 14763291
49. Dougherty CR, Jones AD. The determinants of birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:190-200.
50. fetal workshop: Verushalmy 1971 rubin et al 1986 biomec

51. Windham GC, Hopkins B, Fenster L, Swan SH: Prenatal active or passive tobacco smoke exposure and the risk of preterm delivery or low birth weight. *Epidemiology*. 11(4):427-33;2000
52. England LJ, Kendrick JS, Wilson HG, et al.: Effects of smoking reduction during pregnancy on the birth weight of term infants. *Am J Epidemiol*. 15;154 (8):694-701; 2001 83
53. Berlin I, Radzius A, Henningfield JE, Moolchan ET: Correlates of expired air carbonmonoxide: effect of ethnicity and relationship with saliva cotinine and nicotine. *Nicotine Tob Res*. 3(4):325-31;2001.
54. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking during pregnancy—United States, 1990-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 8;53 (39):911-5; 2004
55. Goel P, Radotra A, Singh I, et al.: Effects of passive smoking on outcome in pregnancy. *J Postgrad Med*. 50(1):12-6; 2004
56. Jedrychowski W, Flak E: Impact of active and passive smoking during pregnancy on birth weight of the newborn. *Pol Merkuriusz Lek*. 1(6):379-82;1996
57. Burd L, Cotsonas-Hassler TM, Martsolf JT, Kerbeshian J.: Recognition and management of fetal alcohol syndrome. *Neurotoxicol Teratol*. 2003 Nov-Dec;25(6):681-8
58. Lemoine P, Harousseau H, Borteyru JP, Menuet JC. Children of alcoholic parents-observed anomalies: discussion of 127 cases. *Ther Drug Monit*. 2003 Apr;25(2):132-6
59. Mills JL, Graubard BI, Harley EE, Rhoads GG, Berendes HW. Maternal alcohol consumption and birth weight. How much drinking during pregnancy is safe? *JAMA* 1984;252:1875-9.
60. Anatov AN. Children born during the siege of Leningrad in 1942. *J Pediatr* 1947; 30:250-259
61. Smith CA. Effect of maternal undernutrition upon the newborn infant in Holland (1944-1945). *J Pediatr* 1947 ;30:229-243
62. Neggers YH, Goldenberg RL, Tamura T, Cliver SP, Hoffman HJ : The relationship between maternal dietary intake and infant birthweight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 165:71-75
63. Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, Hoffman HJ, Cliver SP. Intrauterine growth retardation and preterm delivery :prenatal risk factors in an indigent population. *Am J Obstet Gynecol* 1990 ; 162:213-218
64. Nilsen ST, Sagen N, Kim HC, Bergsjø P. Smoking, hemoglobin levels and, birth weights in normal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148;752-8.

65. Stellato TA, Danziegr LH, Pharm D, et al. Fetal salvage with maternal TPN: the pregnant mother as her own control. *J Parenteral Enteral Nutr* 1988; 12:412–3.
66. 69. Campillo F, Remezal M, Vez MD, Navarro-Pando JM, Perez-Flores D, Parrilla JJ, Abad L. Symmetrical fetal growth retardation after gestational cocaine exposure in the rat. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Dec 1;117(2):148-53.
67. Audibert F, Saloman LJ, Frydman R : Selective fetocide reverses preeclampsia in discordant.twins: *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Aug;191(2):477-80. Commen on : 2005Sep;193(3 Pt 1):894; author reply 894-5
68. Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA. Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants.*Am J Obstet Gynecol.* 2004 Sep;191(3):700-7.
69. Crane JP, Kopta MM : Comparative newborn anthropometric data in symmetric versus asymmetric intrauterine redartation : *Am J Obstet Gynecol* 1980 Nov 1 ; 138 (5) :518 –22
70. 16.Dashe JS, Mc Intire DD, Lucas MJ, Leveno KJ :Impact of asymmetric versus symmetric fetal growth restriction on pregnancy outcomes. SGI abstract 96 : 321, 2000
71. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Roecker E, Park SK. A date-independent predictor of intrauterine growth retardation: femur length/abdominal circumference ratio. *AJR Am J Roentgenol* 1983;141:979-84.
72. Brown HL, Miller JM Jr, Gabert HA, Kissling G. Ultrasonic recognition of the small-for-gestational-age fetus. *Obstet Gynecol* 1987;69:631-5
73. Rutherford SE, Phelan JP, Smith CV, Jacobs N. The four-quadrant assessment of amniotic fluid volume: an adjunct to antepartum fetal heart rate testing. *Obstet Gynecol* 1987;70(3 Pt 1):353-6.
74. Weiner CP, Baschat AA. Fetal growth restriction: evaluation and management. In: James DK, Sheer PJ, Weiner P, Gonik B, editors. *High risk pregnancy: management option.* London: WB Saunders, 1999.
75. Resnik R. Fetal growth restriction: Management. 2005 UpToDate. Available at: www.uptodate.com.
76. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris MA: Featal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 59:624-630, 1982.
77. Teberg AJ, Walther FJ, Pena IC: Mortality, morbidity, and outcome of the small forge stational age infant. *Semin Perinatol* 12:84-91, 1988.

- 78.** Lin C, Su SJ, River LP: Comparison of associated high risk factors and perinatal outcome between symmetric and asymmetric fetal intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 164:1535-1541, 1991.
- 79.** Workshop Summary:Fetal Growth: Its Regulation and Disorders *Pediatrics* v.99, n.4, Apr97William W. Hay, Jr, MD*; Charlotte S. Catz, MD++; Gilman D. Grave, MD§; and Sumner J. Yaffe, MD
- 80.** Daus K, Mundy D, Graves W, Slade BA. Ectopic pregnancy: what to do during the 20-day window. *J Reprod Med* 1989; 34:162-6.
- 81.** Dart RG, Mitterando J, Dart LM. Rate of change of serial beta-human chorionic gonadotropin values as a predictor of ectopic pregnancy in patients with indeterminate transvaginal ultrasound findings . *Ann Emerg Med* 1999;34:703-10
- 82.** Attar E, Endocrinology of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004; 31: 779-94
- 83.** Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard HT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hay SLG et al.The insulin-binding growth factor dependent insulin-binding growth factor binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is PAPP-A. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96:3149-53
- 84.** Hughes G,Bischof P, Wilson G, Klopper A. Assay of a placental protein to determine fetal risk. *Br Med J*1980 a. 280:671-73
- 85.** Hughes G,Bischof P, Wilson G, Klopper A..Tests of fetal well-being in the third trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1980b; 87:650-56
- 86.** Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenatal Diagnosis* 2002;22:778-82
- 87.** Herberman edd. Immunodiagnosis of cancer.1979:101.
- 88.** *Int J Cancer* 1971;7:218.
- 89.** *Cancer Res* 1972;32:979.
- 90.** Madden JD, Siiteri PK, MacDonald PC, Gant NF. The pattern and rates of metabolism of maternal plasma dehydroisoandrosterone sulfate in human pregnancy.*Am J Obstet Gynecol.* 1976 Aug 1;125(7):915-20.
- 91.** Snijders RJ, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH. First-trimester ultrasoundscreening for chromosomal defects.*Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996; 7: 216-26.
- 92.** Pandya PP, Snijders RJ, Johnson SP, De Lourdes Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995; 102: 957-62

- 93.** Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 45-67.
- 94.** Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988 Apr;95(4):330-3.
- 95.** Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Canick JA, Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE. Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988 Apr;95(4):334-41.
- 96.** Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, Canick JA. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ.* 1988 Oct 8;297(6653):883-7. Erratum in: *BMJ* 1988 Oct 22;297(6655):1029.tjod
- 97.** Coomarasamy A, Fisk NM, Gee H, Robson SC. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline No. 31. The investigation and management of the small for gestational age fetus. Available at: www.rcog.org.uk.
- 98.** American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. Practice Bulletin No. 12, January, 2000a.
- 99.** Blair E, Stanley F: Intrauterine growth and spastic cerebral palsy, 2. The association with morphology at birth. *Early Hum Dev* 28:91,1992.
- 100.** Sherer DM, Salafia CM, Spong CY, Minior VK: In deliveries < 32 weeks, breech presentation is associated with an increased incidence of intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 174:344, 1996.
- 101.** Neilson JP, Munjanja SP, Whitfield CR: Screening for small-for-dates fetuses: a controlled trial. *Br Med J* 289:1179-1183, 1984
- 102.** Geirsson RT, Persson P: Diagnosis of intrauterine growth retardation using ultrasonud. *Clin Obstet Gynecol* 11:457-463, 1984.
- 103.** Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, de Wolf BT, Mantingh A 1998 Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. *Prenat Diagn* 18:147–152
- 104.** Pedersen JF, Sorensen S, Ruge S 1995 Human placental lactogen and pregnancy-associated plasma protein A in first trimester and subsequent fetal growth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 74:505–508

- 105.** Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH 2000 First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 107:1265–1270
- 106.** Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr;87(4):1762-7.
- 107.** Yaron Y, Ochshorn Y, Heifetz S, Lehavi O, Sapir Y, Orr-Urtreger A. First trimester maternal serum free human chorionic gonadotropin as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2002 Nov-Dec;17(6):352-6
- 108.** Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, Silver R, Pergament E, Platt LD, Filkins K, Johnson A, Mahoney M, Hogge WA, Wilson RD, Mohide P, Hershey D, Wapner R; First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Oct;191(4):1452-8
- 109.** Wide M, Persson H, Lundkvist O, Wide L 1988 Localization of mRNA for the beta-subunit of placental hCG by *in situ* hybridization. *Acta Endocrinol (Copenh)* 119:69–74 14.
- 110.** Bonno M, Oxvig C, Kephart GM, Wagner JM, Kristensen T, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ 1994 Localization of pregnancy-associated plasma protein-A and colocalization of pregnancy-associated plasma protein-A messenger ribonucleic acid and eosinophil granule major basic protein messenger ribonucleic acid in placenta. *Lab Invest* 71:560–566
- 111.** Clemmons DR 1998 Role of insulin-like growth factor binding proteins in controlling IGF actions. *Mol Cell Endocrinol* 140:19–24
- 112.** van Kleffens M, Groffen C, Lindenberg-Kortleve DJ, van Neck JW, Gonzalez-Parra S, Dits N, Zwarthoff EC, Drop SL 1998 The IGF system during fetal-placental development of the mouse. *Mol Cell Endocrinol* 140:129–135
- 113.** Kniss DA, Shubert PJ, Zimmerman PD, Landon MB, Gabbe SG 1994 Insulinlike growth factors. Their regulation of glucose and amino acid transport in placental trophoblasts isolated from first-trimester chorionic villi. *J Reprod Med* 39:249–256
- 114.** Irwin JC, Suen LF, Martina NA, Mark SP, Giudice LC 1999 Role of the IGF system in trophoblast invasion and pre-eclampsia. *Hum Reprod* 14:S90–S96

- 115.** Duric K, Skrablin S, Lesin J, Kalafatic D, Kuvacic I, Suchanek E. Second trimester total human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein and unconjugated estriol in predicting pregnancy complications other than fetal aneuploidy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Sep 10;110(1):12-5
- 116.** Kim SY, Kim SK, Lee JS, Kim IK, Lee K. The prediction of adverse pregnancy outcome using low unconjugated estriol in the second trimester of pregnancy without risk of Down's syndrome. *Yonsei Med J.* 2000 Apr;41(2):226-9.
- 117.** Odibo AO, Sehdev HM, Stamilio DM, Macones GA. *Am J Perinatol.* 2006 Aug;23(6):363-7. Epub 2006 Jul 13. Evaluating the thresholds of abnormal second trimester multiple marker screening tests associated with intra-uterine growth restriction.
- 118.** Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, O'Brien JE, Hallak M, Johnson MP, Evans MI. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Oct;181(4):968-74. Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum alpha-fetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome
- 119.** Bradley LA, Canick JA, Palomaki GE, Haddow JE. Undetectable maternal serum unconjugated estriol levels in the second trimester: Risk of perinatal complications associated with plasental sulfatase deficiency. *AM J Obstet Gynecol* 1997;176:531-5
- 120.** Mochizuki M, Muro T, Masuko K, Ohtsu T. Effects of smoking on fetoplacental-maternal system during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:413-20.
- 121.** Urdzík P, Dankovčík R, Ostró A, Lazár I *Ceska Gynekol.* 2007 Aug;72(4):268-79. Prediction of intrauterine growth retardation using the integrated test markers.
- 122.** Ilagan JG, Stamilio DM, Ural SH, Macones GA, Odibo AO. Abnormal multiple marker screens are associated with adverse perinatal outcomes in cases of intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Oct;191(4):1465-9