



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANIYE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

**11 - 14. GEBELİK HAFTALARINDA UTERİN ARTER DOPPLER
DİYASTOLİK ÇENTİKLENME İLE MATERNAL SERUM
APELİN 13 ve APELİN 36 DÜZEYLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Fethiye DEMİRTAŞ ACAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÖMRANİYE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

**11 - 14. GEBELİK HAFTALARINDA UTERİN ARTER DOPPLER
DİYASTOLİK ÇENTİKLENME İLE MATERNAL SERUM
APELİN 13 ve APELİN 36 DÜZEYLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Fethiye DEMİRTAŞ ACAR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İbrahim KALE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden çokça istifade ettiğim, desteğini her daim hissettiren ve bize yol gösteren sayın klinik Őefim Prof. Dr. Murat Muhcu'ya saygı ve teŐekkürlerimi sunarım.

Tez danıŐmanım olan, bu süreçte yardımını esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleri ile beni yönlendiren sayın hocam Doç. Dr. İbrahim Kale'ye teşekkür ederim.

Asistanlığa baŐladıęımdan beri karakterini ve çalışma ahlakını kendime örnek aldığım, bilgisinden istifade ettiğim sayın hocam Doç. Dr. AyŐegül Özel'e teŐekkürlerimi sunarım.

Tez sürecimde yardımlarını esirgemeyen, başta hocam Doç. Dr. AyŐe KeleŐ olmak üzere tüm perinatoloji ekibine teŐekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca desteklerini hissettiğim sevgili aileme, her zaman yanımda olan, zorlukları birlikte aŐtıęım, sevgisini ve desteğini her daim hissettiğim biricik eŐim Dr. Yusuf Acar'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bana bilgisini ve tecrübelerini aktaran tüm uzman abi ve ablalarıma, birlikte tüm zorlukların üstesinden geldiğimiz asistan arkadaşlarıma ve tez sürecimde yardımcı ve desteğiyle yanımda olan sevgili meslektaŐım Dr. Tuğba Erel Muğurtay'a teşekkür ederim.

Dr. Fethiye DEMİRTAŞ ACAR

İSTANBUL/ 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	IV
TABLolar.....	V
ŞEKİLLER.....	VI
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 UTERİN ARTER ANATOMİSİ.....	3
2.2 GEBELİKTE UTERİN ARTER KAN AKIMINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER VE UTEROPLASENTAL DOLAŞIM.....	4
2.3 DOPPLER ULTRASONOGRAFİ.....	6
2.3.1.Doppler Tarihçesi ve Genel Bilgi.....	6
2.3.2.Doppler Teoremi.....	6
2.3.3.Doppler İndeksleri.....	7
2.3.4. Doppler İnceleme Tekniği.....	8
2.3.5.Obstetride Doppler Ultrasonografinin Kullanımı.....	8
2.3.5.1.Gebelik Süresince Uteroplasental Doppler Değişimleri.....	9
2.3.6.Uterin Arter Doppleri.....	10
2.3.6.1.Anormal Uterin Arter Dalga Formları.....	11
2.4.APELİN.....	12
2.5.PRENATAL TARAMA TESTLERİ.....	14

2.5.1. İlk Trimester Tarama Testleri (11.-14. Hafta Tarama Testi).....	15
2.5.1.1.Fetal Ense Saydamlığının (NT) Ultrasonografik Ölçümü.....	15
2.5.2. İlk Trimester Tarama Testindeki Biyokimyasal Belirteçler.....	17
2.5.2.1.Gebelikle İlişkili Plazma Proteini-A (PAPP-A).....	17
2.5.2.2.Serbest Beta HCG.....	17
3. MATERYAL ve METOT.....	19
3.1 ARAŞTIRMANIN ÇEŞİDİ.....	19
3.2 HASTA SEÇİMİ.....	19
3.2.1 Dahil Edilme Kriterleri.....	19
3.2.2 Dışlanma Kriterleri.....	20
3.3 KAN ÖRNEKLERİNİN VE VERİLERİN TOPLANMASI.....	20
3.4.İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	21
3.5.ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ.....	21
3.6.ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	21
3.7.AKADEMİK VE ETİK KURUL ARAŞTIRMA İZİNİ.....	21
4.BULGULAR.....	22
5.TARTIŞMA.....	34
6.SONUÇ.....	36
7.KAYNAKLAR.....	37

KISALTMALAR

AFP: Alfa-Fetoprotein

APJ: Apelinerjik sistem reseptörü

CRL: Crown Rump Length (Baş Popo Uzunluğu)

CVS: Koryon Villus Biyopsisi

D&C: Dilation and Curettage (Dilatasyon ve Küretaj)

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FGR: Fetal Growth Restriction (Fetal Gelişim Kısıtlılığı)

HCG: Human Chorionic Gonadotropin

NO: Nitrik Oksid

NT: Nuchal Translucency (Ense Saydamlığı)

PAPP-A: Pregnancy-Associated Plasma Protein-A(Gebelik İlişkili Plazma Protein A)

PCOS: Polycystic Ovary Syndrome (Polikistik Over Sendromu)

PI: Pulsatility Index (Pulsatil İndeks)

PD: Pulse Doppler

RI: Resistive Index (Rezistans İndeks)

S/D: Systolic/Diastolic Ratio (Sistol/Diyastol Oranı)

SGA: Small For Gestational Age (Gebelik Haftasına Göre Düşük Ağırlık)

USG: Ultrasonografi

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR

Tablo 1: Kontrol Grubu ve Uterin Arter Doppler’de Çentik Olan Grubun Demografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

Tablo 2: Kontrol Grubu ve Uterin Arter Doppler’de Çentik Olan Grubun Ultrasonografik Ölçümler ve Laboratuvar Sonuçları Açısından Karşılaştırılması

Tablo 3: Kontrol Grubu, Uterin Arter Doppler’de Tek Taraflı Çentik Olan Grup ve Uterin Arter Doppler’de Çift Taraflı Çentik Olan Grupların Ultrasonografik Ölçümler ve Laboratuvar Sonuçları Açısından Karşılaştırılması

Tablo 4: Uterin Arter Doppler’de Direnci Normal Olan Grup ile Direnci Yüksek Olan Grubun Ultrasonografik Ölçümler ve Laboratuvar Sonuçları Açısından Karşılaştırılması

Tablo 5: Apelin 13 ve Apelin 36 Düzeylerinin Biyokimyasal ve Ultrasonografik Parametreler ile Korelasyon Tablosu

ŞEKİLLER

Şekil 1: Uterus Ve Over Arteryal Sistemi: Uterin arter dallanması, uterus ile over arasında anastomozlar görülüyor.

Şekil 2: Gebelikte Spiral Arterlerin Yeniden Şekillenmesini Gösteren Diyagram

Şekil 3: Doppler Etkisinin Şematik Olarak Gösterilmesi

Şekil 4: Doppler İndeksleri

Şekil 5: Uterin Arterin Transvajinal ve Transabdominal Olarak Görselleştirilmesi

Şekil 6: Apelin İzofomları

Şekil 7: Optimum NT Ölçümü

Şekil 8: Kontrol Grubu ve Çentik Olan Grupta Apelin 13 ve Apelin 36 Düzeylerin Plot-Box Grafiği

Şekil 9: Kontrol Grubu, Uterin Arter Doppler’de Tek Taraflı Çentik Olan Grup ve Uterin Arter Doppler’de Çift Taraflı Çentik Olan Grupların Apelin 13 ve Apelin 36 Düzeylerinin Plot-Box Grafiği

Şekil 10: Uterin Arter Doppler’de Direnci Normal Olan Grup ile Uterin Arter Doppler’de Direnci Yüksek Olan Grubun Apelin 13 ve Apelin 36 Düzeylerinin Plot- Box Grafiği

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada 11 ile 14. gebelik haftalarında uterin arter Doppler ölçümlerinde diyastolik çentiklenme ile maternal serum Apelin 13 ve Apelin 36 düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Prospektif kesitsel olarak tasarlanan bu çalışmada, Mart 2023 - Ekim 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Perinatoloji Polikliniği'ne ikili test yaptırmak için başvuran, gebeliğinin 11 - 14. haftaları arasında olan, 18 - 39 yaş arası, herhangi bir hastalığı olmayan, sigara ve alkol kullanımı olmayan, uterin arter Doppler diyastolik çentiklenme tespit edilen 44 tekil gebe çalışma grubunu oluşturdu. Aynı kriterleri taşıyan ve uterin arter Doppler diyastolik çentiklenme olmayan 44 tekil gebe de kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya katılan katılımcılarda GE Voluson E6 marka ultrason cihazıyla fetal nukal translusensi (NT), crown rump length (CRL) ve uterin arter Doppler ölçümleri alındıktan sonra Apelin 13 ve Apelin 36 düzeylerini araştırmak için periferik venöz kan örnekleri alındı.

Hastaların yaşı, örnek alındığı zamandaki vücut kitle indeksi (VKİ), gravida, parite, gebelik öncesi polikistik over sendromu (PCOS) varlığı, önceki gebeliğindeki Fetal Growth Restriction (FGR) - Small For Gestational Age (SGA) ve preeklampsi öyküsü, küretaj, abort ve ektopik gebelik öyküsü kayıt altına alındı. İkili tarama testi sırasında bakılan sonografik bulgular ve test sonucundaki biyokimyasal belirteçlerin değerleri kaydedildi. Tüm parametreler her iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grup yaş, kan alındığı zamandaki VKİ, gravida, parite, PCOS varlığı, daha önceki gebeliklerde preeklampsi, FGR/SGA öyküsü açısından benzerdi ($p > 0,05$). Uterin arter diyastolik kan akımında çentik olan grupta sağ, sol ve ortalama Pulsatility Index (PI), Resistive Index (RI) ve Systolic/Diastolic (S/D) değerleri, uterin arter diyastolik kan akımında çentik olmayan kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,05$).

Uterin arter Doppler akımında diyastolik çentiklenme olan grup ile olmayan grupta ortalama maternal serum Apelin 13 ve Apelin 36 düzeyleri benzerdi ($p = 0,770$, $p = 0,570$, sırasıyla).

Tüm olgular uterin arter kan akımı direnci açısından düşük ($PI < 2,3$) ve yüksek dirençli ($PI \geq 2,3$) olarak gruplandırıldığında, uterin kan akımında direnci yüksek olan ve düşük olan gruplarda ortalama maternal serum Apelin 13 ve Apelin 36 düzeyleri arasında da anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,445$, $p = 0,402$, sırasıyla).

Sonuç: Uterin arter Doppler’de diyastolik akımda çentik olan grup ile olmayan grupta maternal serum Apelin 13 ve Apelin 36 düzeyleri benzerdi. Ancak katılımcılar uterin arter Doppler direncine göre yeniden gruplandırıldığında; uterin arter Doppler kan akımında direnç artışı olan grupta maternal serum Apelin 13 ve Apelin 36 düzeyleri istatistiksel anlamlı olmasa da kan akım direnci normal olan gruba göre daha düşük saptandı. Apelin 13 ve Apelin 36 moleküllerinin uterin arter Doppler’deki diyastolik çentiklenmeden ziyade uterin arterdeki kan akımı direnci üzerinde etkili olduğunu düşünmekteyiz. Aradaki bu ilişkinin kesin olarak ortaya çıkarılması için geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Uterin arter Doppler, Diyastolik çentiklenme, Apelin 13, Apelin 36

ABSTRACT

Objective: This study aimed to investigate the relationship between diastolic notching in uterine artery Doppler measurements and maternal serum Apelin 13 and Apelin 36 levels in the 11th to 14th weeks of pregnancy.

Methods: In this prospectively designed cross-sectional study, a cohort of 44 singleton pregnant women, aged 18-39 years, who applied for first trimester screening at the Perinatology Polyclinic of the University of Health Sciences Ümraniye Training and Research Hospital between March 2023 and October 2023, with pregnancies between 11 and 14 weeks, without any diseases, and without smoking or alcohol consumption, and diagnosed with uterine artery Doppler diastolic notching, constituted the study group. Another 44 singleton pregnant women matching the same criteria but without uterine artery Doppler diastolic notching formed the control group. Fetal nuchal translucency (NT), crown-rump length (CRL), and uterine artery Doppler measurements were taken using the GE Voluson E6 ultrasound machine, followed by the collection of peripheral venous blood samples to investigate Apelin 13 and Apelin 36 levels in the participants.

Patient age, body mass index (BMI) at the time of sampling, gravidity, parity, presence of pre-pregnancy polycystic ovary syndrome (PCOS), history of fetal growth restriction (FGR) - small for gestational age (SGA) and preeclampsia in previous pregnancies, as well as history of curettage, abortion, and ectopic pregnancy were recorded. Sonographic findings during the dual screening test and values of biochemical markers in the test results were documented. All parameters were compared between the two groups.

Results: Both groups were similar in terms of age, body mass index (BMI) at the time of blood sampling, gravidity, parity, presence of polycystic ovary syndrome (PCOS), history of preeclampsia, and FGR/SGA in previous pregnancies ($p > 0.05$). In the group with uterine artery diastolic notching, the right, left, and mean Pulsatility Index (PI), Resistive Index (RI), and Systolic/Diastolic (S/D) values were significantly higher compared to the control group without uterine artery diastolic notching ($p < 0.05$).

There were similar maternal serum levels of Apelin 13 and Apelin 36 between the group with uterine artery Doppler flow diastolic notching and the group without ($p = 0.770$, $p = 0.570$, respectively). When all cases were classified as low resistance ($PI < 2.3$) and high resistance ($PI \geq 2.3$) in terms of uterine artery blood flow resistance, there was no significant difference in the maternal serum levels of Apelin 13 and Apelin 36 between the high resistance and low resistance groups ($p = 0.445$, $p = 0.402$, respectively).

Conclusion: In uterine artery Doppler evaluation, there was no difference in maternal serum levels of Apelin 13 and Apelin 36 between the group with diastolic notching and the group without. However, when participants were reclassified according to uterine artery Doppler resistance, although the levels of maternal serum Apelin 13 and Apelin 36 were not statistically significant, they were lower in the group with increased resistance in blood flow compared to the group with normal blood flow resistance. We believe that Apelin 13 and Apelin 36 molecules may have an effect on uterine artery blood flow resistance rather than diastolic notching in uterine artery Doppler. Larger scale studies are needed to definitively establish this relationship.

Keywords: Uterine artery Doppler, Diastolic notches, Apelin 13, Apelin 36

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelikte kardiyovasküler fizyolojide önemli farklılıklar meydana gelir. Sistemik vasküler direnç azalır, nabız basıncı genişler ve kan basıncı düşer. Kardiyak debi atım hızı ve atım hacmiyle yükselir. Uterusun kanlanması primer olarak internal iliak arterin ana dalı olan uterin arter tarafından sağlanır. Gebelikte fetusun metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için uterin arterdeki kan akımı yaklaşık 10 kat artar. Bu duruma adaptasyonu sağlamak için bir takım fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Primer ve sekonder trofoblastik invazyonun tamamlanmasıyla beraber, spiral arterler düşük dirençli ve yüksek kapasiteli uteroplental arterlere dönüşürler. Böylece kan basıncındaki düşüklüğe rağmen uteroplental yatağa ve fetüse olan kan akımı artmış olur. İleri gebelik haftalarında artan kan akımı ihtiyacı bu fizyolojik değişiklikler sayesinde karşılanır (1).

Gebe olmayan kadınlarda uterin arterde akım yüksek pulsatilite, düşük diyastolik akım ve erken diyastolik çentik varlığı ile karakterizedir. Gebelikte spiral arterlerde meydana gelen fizyolojik değişiklikler sonucunda uterin arterde damar direnci azalır, diyastol sonu akım artar ve erken diyastolik çentiklenme kaybolur. Spiral arterlerde trofoblast invazyonunun herhangi bir nedenle hatalı oluşu uterin arter direncinin artmasına sebep olur. Diyastolik notch elastik damar duvarlarındaki artmış direncin yansımasıdır. Bu nedenle birinci ve ikinci trimester boyunca uterin arter akım hızı preeklampsi öngörüsünde kullanılabilir (2).

Uterin arter Doppler'i, anormal plasantasyonu ve bozulmuş plasental akımı gösteren non-invazif bir yöntemdir. İkinci trimesterde bozulmuş uterin arter akımı FGR ve preeklampsi öngörüsünde önemlidir. Erken uterin Doppler avantajlıdır ancak düşük plasental akımın tespiti zor olabilir ya da erken dönemde bozukluk tespit edilemeyebilir (3).

Apelin, 1998 yılında sığır mide ekstresinden elde edilmiş bir adipokindir. G-proteini ile ilişkili Apelinerjik sistem reseptörünün (APJ) endojen bir ligandıdır. Etkileri APJ'ye bağlanarak ortaya çıkmaktadır (4). X kromozomunun uzun kolunda bulunan apelin geni tarafından 77 amino asitlik bir preproprotein kodlanır. Bir dizi

enzimatik ayrışmayla biyolojik aktivitesi diğer apelin formlarından daha yüksek olan Apelin 13 ve APJ reseptörüne bağlanma afinitesi en yüksek izoformu olan Apelin 36 üretilir (5).

Apelin; arteriyel kan basıncı, anjiyogenez, kardiyovasküler kontraktilite, sıvı homeostazı, enerji metabolizması gibi süreçlerde düzenleyici role sahiptir. Apelin, kardiyovasküler sistemdeki endotelden nitrit oksit salınımını artırarak güçlü bir vazodilatör görevi görür ve anjiyotensin II'nin vazokonstriktör aktivitesini antagonize ederek oldukça güçlü pozitif inotropik aktivite sergiler (6). Bortoff ve ark. 2012 yılında 158 gebe üzerinde yaptığı çalışmada, maternal serum Apelin düzeyleri preeklampsi grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (7).

Tüm bu bilgiler ışığında, maternal serum Apelin 13 ve Apelin 36 moleküllerinin erken gebelik döneminde uterin arter kan akımında gözlenen diyastolik çentik ile ilişkili olabileceğini düşündük. Çalışmamızda 11 - 14. gebelik haftaları arasındaki gebelerde, uterin arter Doppler'de tespit edilen diyastolik çentiklenme ile maternal serum Apelin 13 ve Apelin 36 molekülleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

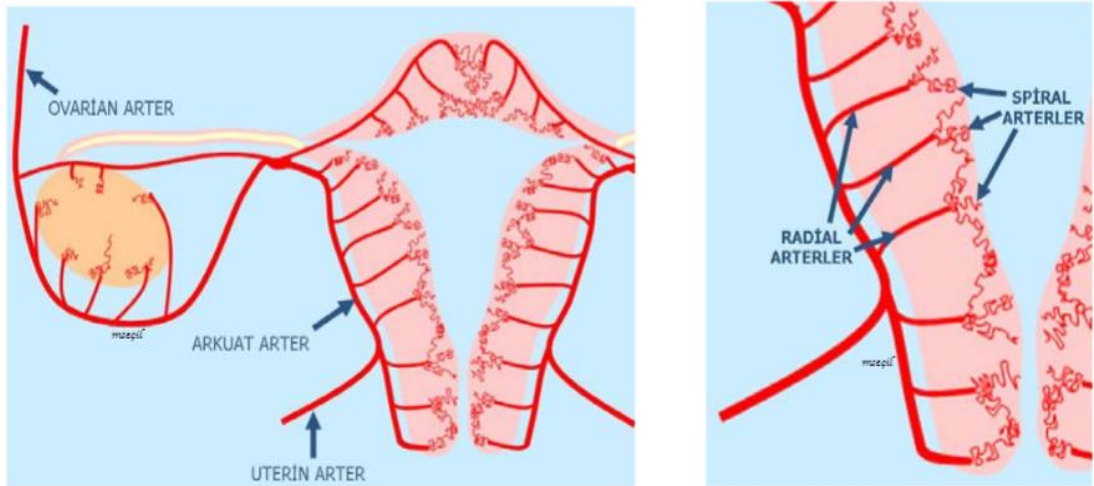
2.GENEL BİLGİLER

2.1. UTERİN ARTER ANATOMİSİ

Pelvisin kanlanması genel olarak internal iliak arterin dalları tarafından sağlanır. Bu dallar, ön ve arka dallar olmak üzere ikiye ayrılır. Pelvik organlar ve perine belirgin olarak ön dallar tarafından kanlanır. Uterin arter de iliak arterin ön dalından ayrılan ana dalıdır.

Uterus büyük oranda iliak arterlerden dallanan bilateral uterin arterler tarafından kanlanır. Kanlanmanın daha küçük bir kısmını ise ovarian arterlerin yaptığı anastomozlar oluşturur.

Uterin arter korposervikal bileşkede uterusu ulaşır ve parametriumda uterus yan duvarı boyunca uterus fundusuna doğru seyrederek (8). Duvar boyunca ilerleyen uterin arterler, myometriyum içerisinde iki taraflı olarak 10 -15 arkuat artere dallanır. Bu damarlar ön ve arka orta hatta anastomozlar yaparak uterusu çepeçevre sarar. Radial arterler de arkuat arterlerden dallanır ve uterusun derinlerine doğru ilerlerler. Bazal endometriumu besleyen bazal arterlere ve spiral arterlere dallar verirler (Şekil 1) (9).



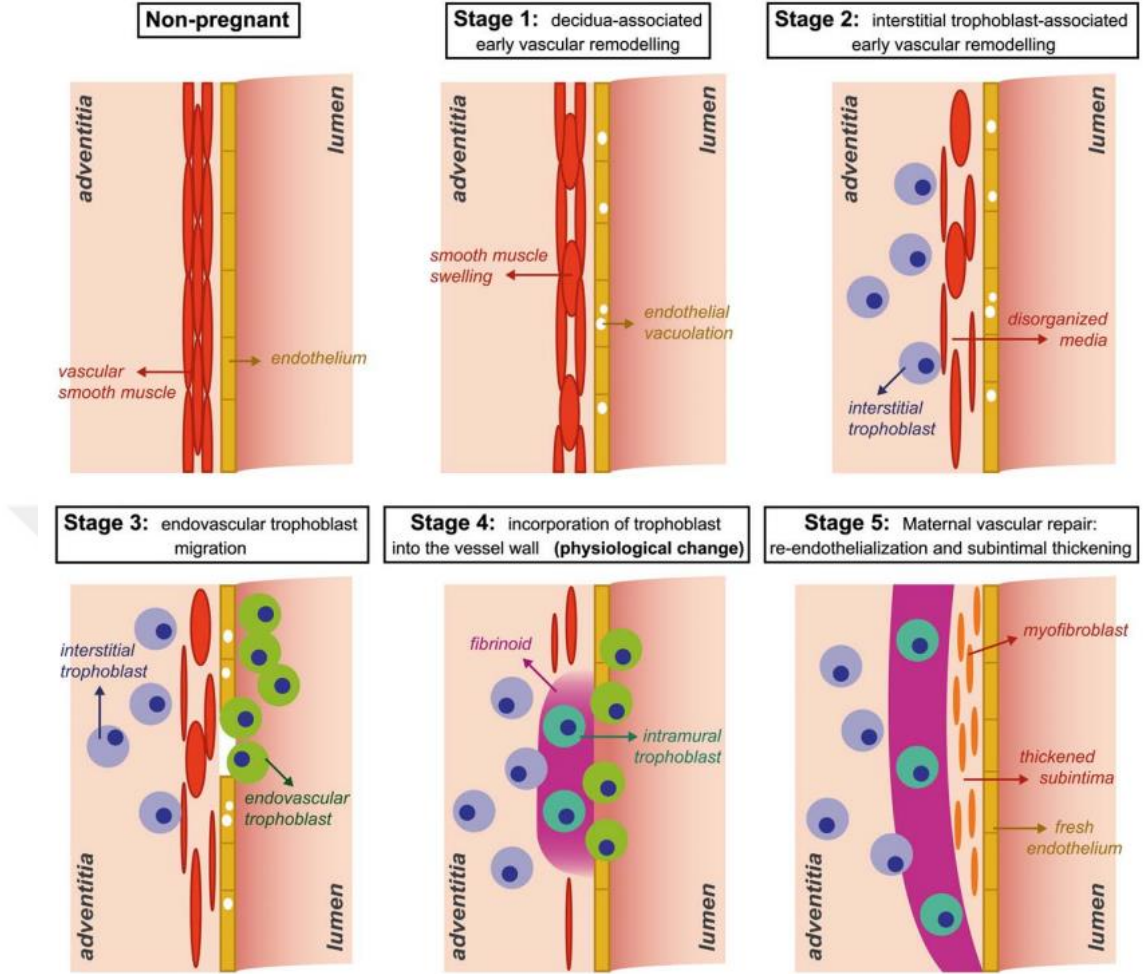
Şekil 1: Uterus ve Over Arteryal Sistemi: Uterin arter dallanması, uterus ile over arasında anastomozlar görülüyor. *Uterus ve Overlerin Doppler US ile Değerlendirilmesi-Prof. Dr. Mustafa SEÇİL.

2.2. GEBELİKTE UTERİN ARTER KAN AKIMINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER VE UTEROPLASENTAL DOLAŞIM

Gebelikte uterin arter kan akımında yaklaşık 10 kat artış olur, amaç fetüs ve plasentanın oksijen ve beslenme ihtiyacına cevap verebilmektir. Gebelik süresince uterin arterlerin orijinal çapı 3 katına, arkuat arterlerin 10 katına ve spiral arterlerin ise 30 katına kadar artmaktadır (10). Böylece gebeliğin başında 50 ml/dk'lık olan kan akımı, term gebelikte yaklaşık 600 - 750 ml/dk olur (11).

Bu kan akımındaki artış spiral arterlerdeki fizyolojik değişiklikler ile sağlanır (12). Fizyolojik değişim iki aşamada olur. İlk trimesterde birinci trofoblastik dalga invazyonu spiral arterlerin desidual segmentlerine etki eder. İkinci trimesterdeki ikinci trofoblastik dalga invazyonu ise spiral arterlerin myometrial segmentlerini etkiler (13). Bu durum, arteriyel duvarın müköler tabakasının dejenerasyonu ve yoğun fibrin formasyonu ile ilişkilidir. Tüm fizyolojik değişimlerin sonucunda spiral arterlerin çapı artar ve intervillöz mesafede akım direnci azalır ve akım artar; böylece fetomaternal alışveriş artmış olur (Şekil 2).

Feto-maternal akım yüksek debili, düşük basınçlı ve düşük rezistanslı bir sistemdir (14). Fizyolojik dönüşümler esnasında sebebi net olarak açıklanamayan bazı invazyon kusurları plasental yetmezlik ile sonuçlanmakta, bu durum preeklampsi ve FGR gibi yüksek riskli gebelikler ve kötü obstetrik sonuç ihtimalinin arttığı bir grubu oluşturmaktadır.



Şekil 2: Gebelikte Spiral Arterlerin Yeniden Şekillenmesini Gösteren Diyagram:

1. Aşama: Vasküler yeniden şekillenmenin en erken aşaması, endotel vakuolasyonu ve bireysel kas hücrelerinde bir miktar şişmeden oluşur. 2. Aşama: İnterstisyel trofoblastların stromal ve perivasküler dokulara invazyonu, vasküler düz kas tabakasının daha da düzensizleşmesiyle ilişkilidir. 3. Aşama: Böylece endovasküler trofoblast ortaya çıkar 4. Aşama: Trofoblast, orijinal vasküler düz kasın yerini alan fibrinoid tabakanın içine intramural olarak gömülür. 5. Aşama: Sonunda yeniden endotelizasyon meydana gelir ve buna a-aktin immünopozitif miyointimal hücreleri içeren subintimal yastıkların görünümü eşlik eder (15).

2.3. DOPPLER ULTRASONOGRAFI

2.3.1. Doppler Tarihçesi ve Genel Bilgi

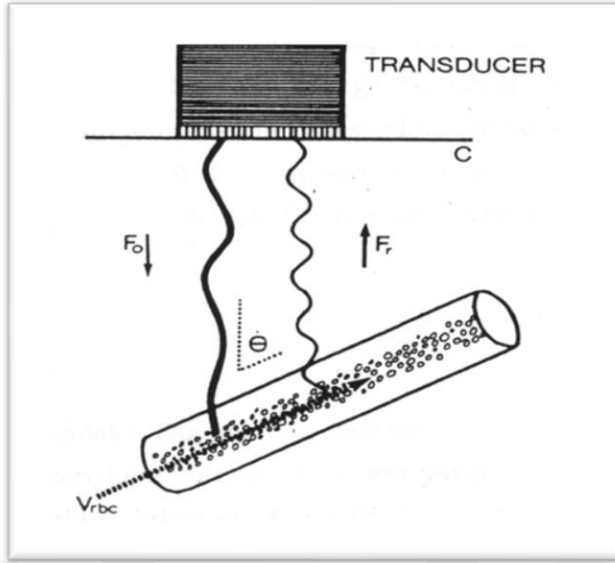
Doppler etkinliği ilk kez Avustralyalı fizikçi Johann Christian Doppler tarafından 1842'de tanımlanmıştır. Doppler kullanımı tıp alanına ilk kez 1957 yılında girmiş olup son yıllarda sıklıkla kullanılmaktadır.

Doppler ultrasonun obstetride kullanımı 1976 yılında Fitzgerald ve Drumm tarafından gerçekleştirilmiştir. Doppler ultrasonun obstetri alanında kullanılmaya başlanmasından sonra normal ve komplike gebeliklerde fetal ve uteroplasental hemodinami üzerine çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (16).

2.3.2. Doppler Teoremi

Doppler etkisi, dalganın kaynağı ile gözlemci arasında göreceli bir hareket olduğunda yansıyan dalgaların frekansındaki değişiklik olarak tanımlanır (17). Doppler ultrasonografi tanı amacıyla ilk kez Japonya'da kardiyak kapak hareketleri değerlendirilmede kullanılmıştır. Bunun üzerine perkütan kan akımı ölçümü yapılabileceği fikri ortaya çıkmıştır (18).

Klinik uygulamalarda Doppler'in temelini frekans kayması ve yansıyan ses dalgasının frekansının etkilenmesi oluşturur. Bu frekans kayması pratik uygulamada kan akım hızının saptanması için kullanılır (19). Ses dalgalarının Doppler kayması, dalgalar belli bir açıyla damara iletildiğinde damar duvarlarına penetre olup hareketli eritrositlere doğrudan çarpmasıyla oluşur. Sonrasında iletilen bu dalgalar, akan eritrositler tarafından geri yansıtılır ve yansıyan sesin yoğunluğu hareketin hızı ile yönüne bağlı olarak azalır veya artar. Doppler uygulamasında en önemli hareketli ses yansıtıcısı eritrositlerdir ve Doppler ile eritrositlerin hızı ölçülebilir.

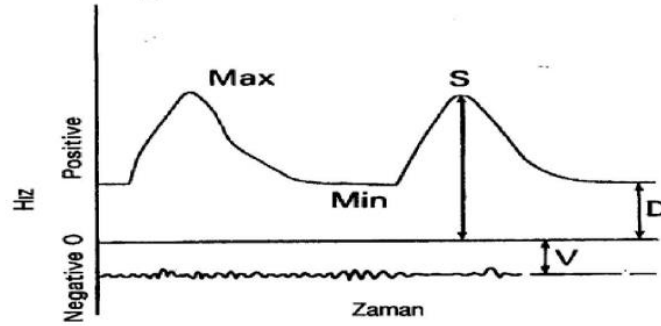


C = sesin ortamdaki hızı
 V_{rb} = kan akım hızı
 θ = akımın yönü ile ultrason ışını arasındaki açı
 F_0 = iletilen ultrason frekansı
 F_r = geri dönen ultrason frekansı
 F_D = frekansdaki doppler kayması
 $= F_0 - F_r$
 $= F_r \frac{2 V_{rb} \cos \theta}{C}$
 $F_D \frac{V_{rb}}{C}$
 Kan akım hızı = $\frac{C \times F_D}{F_0 \times \cos \theta}$

Şekil 3: Doppler Etkisinin Şematik Olarak Gösterilmesi (20)

2.3.3. Doppler İndeksleri

Dopplerde yaygın kullanımdaki üç indeks; Sistolik/Diyastolik oranı (S/D oranı), pulsatil indeks (impedans indeksi de denir) ve rezistans indeksidir (Pourcelot oranı da denir) (21).



Şekil 4: Doppler İndeksleri

Max = Sistolde maksimum hızın tepe değeri (S)

Min = Diyastolde minimum hızın tepe değeri (D)

V = Venöz hız (sabit)

S/D = Sistolik / Diyastolik oranı

Rezistans indeksi (RI) = $S - D / S$

Pulsatilité indeksi (PI) = $S - D / \text{Ortalama velosite}$

Bu indeksler esas olarak orandır ve ultrason dalgasının geliş açısı ile damar arasındaki açığa bağımlı değildir. İndeksler birbirleriyle ilişkilidirler ve birbirlerine üstünlükleri yoktur. Üç indeks için de %10-%20 hata payı vardır (22).

PI, diyastol sonu akış olmadığına kullanışlı olan tek indekstir. Bu indekslere ek olarak dalga akış biçimi, belirli bir özelliğin varlığı veya yokluğuna göre tanımlanabilir. Sistolik akım sonrası çentik varlığı ve diyastol sonu akım yokluğu örnek verilebilir. Genel olarak düşük pulsatiliteli dalga formu, düşük distal direncin göstergesidir. Yüksek dirençli vasküler yataklarda ise yüksek pulsatiliteli dalga formları oluşur. Ancak proksimal stenoz varlığı, vasküler yetmezlik veya arteriovenöz fistüllerin varlığı dalga şeklini değiştirebilir (16).

2.3.4. Doppler İnceleme Tekniği

Ölçüm sırasında hastanın mesanesi boş olmalıdır. Doğru bir ölçüm için insonasyon açısının 60 dereceden küçük olması gerekir. Ölçülecek arter çapı tam olarak görüntülenmelidir. Doppler analizi, düzenli 5-15 dalga arasından seçilen ardışık üç dalganın değerlendirilmesi ile yapılır.

Obstetrik Doppler ultrason incelemesinde, genel Doppler teknik kurallarına ek olarak, dikkat edilmesi gereken birkaç özellik daha vardır. İlki hastanın pozisyonudur; hasta hafif sola yatık ve supin pozisyonda olmalıdır. Böylece uterin ve umbilikal arter ölçümlerinde değişikliğe sebep olabilecek, supin hipotansiyon sendromundan kaçınılmış olunur. Diğer önemli bir faktör de fetal kalp atım hızıdır. Uterin kontraksiyon ve fetal deselerasyon sonrası yapılan incelemelerde, normal bir fetusta da anormal dalga formlarının çıkabileceği unutulmamalıdır (23).

2.3.5. Obstetride Doppler Ultrasonografinin Kullanımı

Obstetride Doppler USG, maternal ve fetal dolaşım sistemlerinin incelenmesinde kullanılır. Özellikle fetal kardiyovasküler sistem, fetoplasental ve uteroplasmantal kan akışını değerlendirmede yardımcı olur.

Fetomaternal dolaşımdaki kan akımının incelenmesinde öncelikle kullanılan damarlar; maternal uterin arterler, fetal orta serebral arter, umbilikal arter ve duktus venozustur. Bununla birlikte maternal iliak arter, arkuat arter ve fetal aorta, umbilikal ven, inferior vena cava ve duktus arteriozus gibi damarlar da incelenebilmektedir.

2.3.5.1.Gebelik Süresince Uteroplasental Doppler Değişimleri

Gebe olmayan kadınlarda Doppler akımı yüksek dirençlidir ve erken diyastolik notch varlığı ile karakterizedir. Fizyolojik olarak gebelik sürecinde bu yüksek direnç, notchun kaybolduğu düşük dirençli dalga formuna dönüşür (24). Bu dönüşüm spiral arterlerin kas tabakasına trofoblast invazyonuyla gerçekleşir.

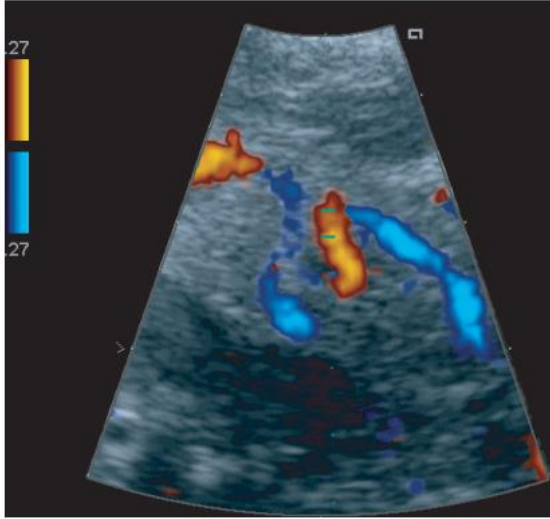
Spiral arterlerin uteroplasental arterlere dönüşümü fizyolojik olarak gerçekleşir. Trofoblastik dalga invazyonu iki basamakta gerçekleşir. İlk trofoblastik dalga invazyonu birinci trimesterde spiral arterlerin desidual segmentlerini, ikinci trofoblastik dalga invazyonu ise myometrial segmentlerini etkilemektedir (13).

Bu fizyolojik değişimlere paralel olarak ilk trimesterde uterin arter dalga formu; yükselmiş S/D oranları, azalmış diyastol sonu velositesi ve sistolik deselerasyon eğiminde çentik varlığı ile karakterizedir. İkinci trimesterde ana uterin arter kesit alanının progresif artışı, volüm akım oranlarında artış, peak velosite ve kan akımına karşı olan dirençte progresif düşüş ile karakterizedir (25,26). Gebeliğin 24. haftasından 26. haftasına kadar, plasental ve plasental olmayan bölgeler arasındaki S/D oranları farkı ve diyastolik çentik kaybolmalıdır (27).

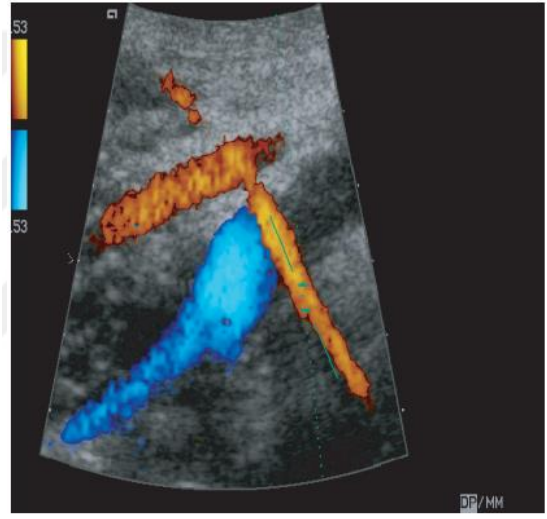
Eğer bu haftalarda uterin arterlerde direnç artışı tespit edilirse spiral arterlerin kas tabakasına trofoblast invazyonunun yeterli olmadığı düşünülür. Bu nedenle uterin arter Doppler incelemesi, invazyon yetersizliğinden kaynaklanan fetal gelişim kısıtlılığı ve preeklampsiyi öngörmede dikkate alınmalıdır (28,29).

2.3.6. Uterin Arter Doppleri

Uterin arter Doppler incelemesi transvajinal ve transabdominal yol ile yapılabilmektedir. Transvajinal yol ile inceleme birinci trimester sırasında kullanılabilir. Uterin arterin ölçüm yeri transvajinal usg ile yapılan değerlendirilmede internal os hizasıdır. Bu yöntemde pelvik yapılara yakın olmak, frekansı yüksek problar kullanılması ve 30 dereceden az insonasyon açısı gibi faktörler Doppler sinyal ve görüntü kalitesini yükseltmektedir (30). İlerleyen haftalarda uterin arter ölçümünde transabdominal yol tercih edilir ve arteria iliaca externa bulunarak bu çaprazdan ya da bir santimetre kadar distalinden ölçüm yapılır (Şekil 5a ve Şekil 5b) (2).



Şekil 5a



Şekil 5b

Şekil 5: Uterin Arterin Transvajinal ve Transabdominal Olarak Görselleştirilmesi, (a) Uterin arter, 11-14. haftalarda kullanıldığı gibi, servikokorporal bileşke seviyesinde transvajinal usg görselleştirilmiştir. (b) Uterin arter, 19-22. haftalarda kullanıldığı gibi, eksternal iliak arter ile görünür geçiş noktasında transabdominal renkli akış haritalaması ile görselleştirilmiştir.

Transabdominal görüntülemelerde serviks sagittal planda incelenir. Servikal kanal ve internal os görüntülenir. Renkli Doppler modunda prob her iki yana doğru yaylandırarak uterin arterler tespit edilir. Doppler açısı 30 derecenin altında olacak şekilde ayarlanır ve 2 mm'lik örnekleme boyutu (sample gate) damar üzerine yerleştirilerek pulse Doppler (PD) spektral dalga formu saptanır. Ardışık en az 3

dalgadan oluşan dalga dizisinden PI ölçümü yapılır. Sağ ve sol uterin arterler için ortalama PI değeri belirlenir.

Ölçüm yapılırken uygun damarın belirlenmesi çok önemlidir. Ana uterin arterlerden elde edilen dalga formları, uteroplental vasküler yataktaki direncin toplamını gösterir ve buradan alınan dalga formları daha doğru sonuç verecektir (31). Uterin arterlerin Doppler dalga formları karakteristiktir. Sistolik dalganın inen kolunda karakteristik "notch" ile birlikte, yüksek sistolik çıkış ve oldukça düşük diyastol sonu akım, uterin arter için normal karakteristik yapıdır. Ana uterin arterden spiral arterlere doğru gittikçe periferik damar direnci azalır (32).

Uterin arter rezistansı simetrik değildir. Bilateral uterin arterin değerlendirilmesi önemlidir. Plasentanın yerleştiği tarafta PI, RI ve S/D oranları daha düşüktür (33,34). Bu farklılık birinci trimesterde belirginken son trimestere yaklaştıkça kaybolur (34).

2.3.6.1. Anormal Uterin Arter Dalga Formları

Anormal uterin arter dalga formları aşağıda belirtildiği gibidir.

- Direnç indekslerinin yükselmesi (>95. Persantil, S/D > 2.60),
- Çift taraflı ve tek taraflı diyastolik çentiklenme
- 24-26. haftalarından sonra persiste eden diyastolik çentiklenme
- Sistolik çentiklenme varlığı
- Sağ ve sol uterin arter S/D oranları arasında farkın >1 olması

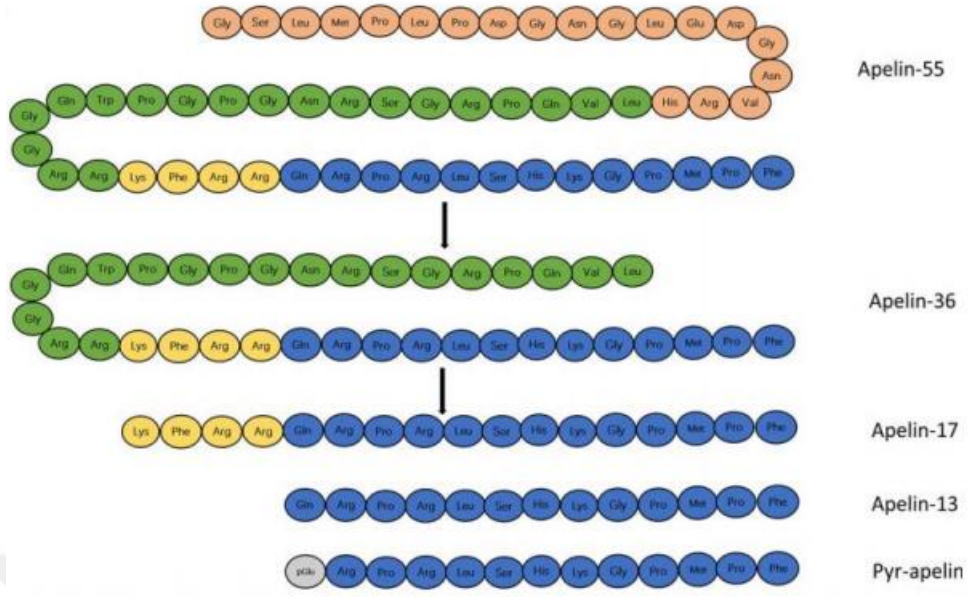
Uterin arter Doppler taraması ilk trimester sonunda (11-14. hafta taraması) veya daha sıklıkla ikinci trimester taraması sırasında 20-24. haftalar arasında uygulanmaktadır. Uterin arter Dopplerinde direnç artışı; unilateral veya bilateral çentik (notch) varlığı veya PI'in 95. persantilin üzerinde oluşu ile tanımlanır. RI ile yapılmış çalışmalarda üst sınır 0,65 ile 0,85 arasında değişmektedir. Diyastolik akım kaybı durumunda RI hesaplanamaz bu nedenle pratikte kullanımı azalmıştır. PI ise diyastolik akım kaybı durumlarında da hesaplanabilmektedir. Her iki uterin arter ortalama PI 95. persantil sınırı; 11-14. haftalarda 2.35 ve 20-24. haftalarda 1.45 civarındadır (35).

Gebeliğin başında birçok gebede uterin arterde erken diyastolik çentiklenme saptanırken, 12. haftada %25'inde, 24-26. haftalarda ise %5'inde görülür, büyük bir kısmındaysa tamamen kaybolur (36,37). Erken tarama yüksek oranda yanlış pozitifliği beraberinde getirir ancak 22-24. hafta uterin arter Doppleri ile hastaları değerlendirmek ve proflaktik tedaviye başlamak için geç bir zamandır. Son zamanlarda üç boyutlu ultrasonlar ile 11 – 13. hafta ultrason taraması sırasında uterin arter ve plasental akımı değerlendiren çalışmalar mevcuttur (38).

2.4. APELİN

Tatemoto K. ve arkadaşları tarafından 1998 yılında keşfedilen Apelin, sığır mide öz suyundan elde edilmiş bir adipokindir. Apelin, G proteini ile ilişkili Apelinerjik sistem reseptörünün (APJ) endojen bir ligandır, APJ'ye bağlanarak etkisini gösterir (4).

Başlangıçta 77 aminoasitli preproapelin olarak salınan prekürsör molekülden, endopeptidaz aktivitesiyle 55 aminoasitli proapelin molekülü oluşur. Devam eden bir dizi enzimatik ayrışmayla proapelin, Apelinin biyoaktif olan izoformlarını oluşturur. Apelin'in, Apelin-12, 13, 15, 16, 17, 19, 28, 31, 36 gibi birçok izoformu bulunmaktadır. Bunlardan Apelin-12, 13, 17 ve 36 olmak üzere en az 4 tane biyoaktif izoformu vardır (39). Apelin-13'ün biyolojik aktivitesi diğer apelin formlarından daha yüksektir. Apelin-36 ise APJ reseptörüne bağlanma afinitesi en yüksek izoformdur (5).



Şekil 6: Apelin İzoformları (Zhang et al., 2018). Pyr-apelin: [Pyr1]apelin-13 (40)

Apelin ve reseptörü APJ; beyin, böbrek, akciğer, mide, dalak, adipoz doku, over, testis, gebelik ve laktasyon sürecindeki meme bezi, plasenta, periferik ve merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem dahil olmak üzere çeşitli doku ve organlarda bulunur (41,42). Apelinin pek çok dokuda eksprese edilmesi, endotel hücresi kaynaklı olabileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır (6).

Ana fizyolojik işlevi tam olarak aydınlatılmamış olsa da Apelin/APJ'nin kan basıncı regülasyonu, farklı organlardaki vücut sıvı homeostazının santral kontrolü, enerji metabolizması, inflamasyon, sitokin inhibisyonu, nörolojik fonksiyonlar, kalp kontraktilesi, apoptozun baskılanması ve HIV enfeksiyonunda koreseptör olarak işlev görmesi gibi pek çok fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol aldığı bilinmektedir (43).

Bazı çalışmalarda kardiyovasküler sistem ile Apelin/APJ sistemi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Hem kalp dokusu, hem de vasküler ağın endotelinde varlığı bildirilen Apelin/APJ çiftinin, kardiyovasküler sistem düzenlenmesinde rol alabileceği düşünülmüştür (44). Tatamoto ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Nitrik oksit (NO) bağımlı bir mekanizmayla Apelinin, ortalama kan basıncını düşürdüğü tespit edilmiştir (4). Lee DK ve ark. erkek wistar sıçanlarına intravenöz Apelin 13

enjeksiyonu sonrasında, sistolik ve diyastolik kan basınçlarında düşme gözlemlenmiştir. Bu çalışmada bulgular, Apelin 13'ün hipotansif etkisine dikkat çekmiştir (45).

2.5. PRENATAL TARAMA TESTLERİ

Doğum öncesi dönemde fetüsteki anomalilerin saptanması için yapılan testlere prenatal tarama testleri denir (46,47). Antenatal takip yöntemleri standartize edilmiştir. Ülkemizde de tüm dünyada kabul edilen standart tanı ve tarama yöntemleri başarı ile uygulanmaktadır. Bu testler:

- 11 - 14. haftalar arasında ultrasonografi ile ense saydamlığı ve kombine test,
- 16 - 20. haftalar arasında maternal serum AFP, üçlü ve dördü test (kombine test yapılmamışsa),
- 18 - 22. haftalar arasında fetal anomali taraması ve gebenin semptomlarına göre gereken diğer testlerdir (48).

Bunlara ek olarak lüzum halinde uygulanabilecek invazif testler koryon villus biyopsisi (CVS), amniosentez, kordosentezdir.

2.5.1. İlk Trimester Tarama Testi (11 - 14. Hafta Tarama Testi)

İlk trimester taraması gebeliğin 11 - 14 haftaları arasında yapılan fetal anomali taramasıdır. Taramada fetal nukal kalınlık ölçümü (NT) ve PAPP-A ile serbest β HCG'nin maternal serum düzeylerine bakılır. Birinci trimesterde yapılan ikili test taramasında asıl amaç başta Trizomi 21 olmak üzere Trizomi 18 ve 13'ü gibi anöploidileri saptamaktır (49). Anne yaşı, serbest beta HCG, PAPP-A, NT ölçümleri ile bebeğin down sendromlu olma riski hesaplanır. Risk, 1/300'den fazla tespit edilirse amniyosentez veya CVS önerilir. Anne yaşı ve fetal NT ile tarama yapıldığında, %5 yanlış pozitiflik ile trizomi 21'li fetusların %80'i saptanabilmektedir. 11 - 14. gebelik haftasında anne yaşı ve NT ölçümüne, maternal serbest beta HCG ve PAPP-A değerlerinin eklenmesiyle, anomaliyi yüzde %90 oranında saptamaktadır (50).

İlk trimester tarama testi muayene sırasında majör fetal anomalilerin saptanmasını hedefler. Mortalite veya morbidite ile sonuçlanan anomali tespitinde gebeliğin erken dönemde ve güvenli olarak sonlandırılmasına olanak sağlar. Anomali

taraması dışında preeklampsi ve preterm doğum gibi perinatal komplikasyonlar öngörülerek uygun antenatal yönetim planının yapılmasına olanak veren bir testtir.

2.5.1.1. Fetal Ense Saydamlığının (Nuchal Translucency, NT) Ultrasonografik Ölçümü

Fetal ense saydamlığı (NT) mesafesi fetusun kafa ve boynunun arkasında servikal omurga ile üzerini örten cilt arasındaki sıvı koleksiyonun ölçümü alınarak belirlenir. NT artışı ile anöploidiler (özellikle trizomi 21) arasında kuvvetli bir ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Nicolaides ve ark. (1992) tarafından bu yöntemin 11 - 14. gebelik haftaları arasında bir tarama testi olarak kullanılmasını önermesi ve uygulamasıyla klinik pratikte kullanılmaya başlanmıştır (51).

NT ölçümü 11- 13 hafta 6 gün arasında yapılmalıdır. NT ile eş zamanlı fetüsün baş-popo uzunluğu (CRL) da ölçülmelidir. NT ölçebilmek için CRL uzunluğunun 45 mm ile 84 mm arasında olması gerekir. Fetal TIP Derneği NT ölçümünü standardize etmek için kriterler içeren kılavuzlar yayınlamıştır. Optimal NT ölçümünde; görüntü ultrason ekranını kaplayacak büyüklükte olmalı, fetusun kafa, boyun ve toraksının üst kısmını içermelidir. Midsagittal planda kesit alınmalıdır. İdeal kesitte, buruna ait ekojenik tip (burun ucu), burun kemiği ve üstündeki cilde ait paralel uzanan çift lineer ekojen hat (“=” işareti), damak, merkezde anekojen diensephalon ve nukal zar görülmelidir. Fetusun boynu nötral pozisyonda olmalı, hiperfleksiyon ve ekstansiyonda olmamalıdır. Fetal cilt ve amnion zarı ayrı ayrı görüntülenmelidir. Fetusun hareketi beklenmeli veya annenin öksürmesi istenerek ya da anne karnı uyarılarak fetusun amniyon membranından uzaklaşması sağlanır.

Ölçüm, cilt altı sıvının en kalın olduğu yerden yapılmalıdır. En az 3 adet ölçüm yapılmalı, en kalın ölçüm kabul edilmelidir (52).



Şekil 7: Optimum NT Ölçümü

Nokal translüsensi ölçümünün gebelik haftasına göre 95. veya 99. (2.5 - 3.5 mm) persantilden fazla olması artmış NT kalınlığı olarak tanımlanır. NT'nin 3,5 mm'nin üzerinde olduğu durumlarda diğer parametrelerin (serum serbest BHCG ve PAPP-A) normal bulunması olası kromozomal anomaliyi dışlamamaktadır. 3,5 mm'nin üzerinde NT değerinin saptanması mutlaka bir tanısal test (amniosentez, CVS) yapılmasını gerekli kılar. Sadece NT ölçümü ile Trizomi 21'lerin %70'i tespit edilebilirken, NT ölçümüne maternal yaş eklendiğinde bu oran %75'lere çıkmaktadır (51). NT artışı Trizomi 21, Trizomi 13, Trizomi 18, Turner Sendromu ve diğer kromozomal anomalilere ek olarak konjenital kardiyak anomali, çeşitli iskelet displaziler, fetal anemi, hipoproteinemi, konjenital enfeksiyon açısından da uyarıcı olmalıdır (53).

2.5.2. İlk Trimester Tarama Testindeki Biyokimyasal Belirteçler

2.5.2.1. Gebelikle İlişkili Plazma Proteini-A (PAPP-A)

Gebelikle İlişkili Plazma Proteini-A (PAPP-A) 1974 yılında gebe kadınların kanında yüksek konsantrasyonlarda izole edildi, plasenta kaynaklı olduğu düşünüldü (54). PAPP-A gebelikte plasentadan sinsityotrofoblast ve desidua tarafından salgılanan büyük molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. PAPP-A implantasyonun 28. gününden itibaren anne kanında tespit edilebilir ve ilk trimesterde yaklaşık 3 gün arayla düzeyi iki katına çıkar (55,56). PAPP-A sadece gebeliğe özgü bir protein değildir. Gebe olmayan kadında özellikle üreme organları, meme, kolon , böbrek, kemik iliği ve düz kas hücreleri tarafından üretilir (57,58).

Yapılan çalışmalarda Trizomi 21 ve 18 olgularında PAPP-A değeri düşük bulunmuştur. İlerleyen haftalarda ise erken haftalardaki bu fark kaybolmakta ve normal gebelikler ile benzer değerler tespit edilmektedir. Bu nedenle tarama için optimal zaman 11 – 14. Haftalardır (58). PAPP-A'nın normal gebelerdeki ortalaması 1 MoM olarak alındığında, Down sendromlu gebelerde 0,35-0,44 MoM arasındadır. Trizomi-18'de de PAPP-A normal değerinden düşük saptanmıştır (0,32 MoM) (59).

PAPP-A sadece anöploidi ile ilişkilendirilmemiştir. Huang ve ark., birinci trimesterde düşük PAPP-A değerine sahip hastalarda SGA, spontan abortus, FGR, gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar, erken membran rüptürü ve preterm doğumun normalden daha sık görüldüğünü saptamışlardır (60).

2.5.2.2. Serbest Beta HCG

Serbest beta HCG insan dokuları tarafından üretilen, karbonhidrat yan zincirleri taşıyan glikoprotein yapıda bir hormondur. Plasenta tarafından glikozillenir ve böylece yarı ömrü uzar. HCG sitotrofoblastlardan salgılanır ve % 1`den az oranda serbest formda bulunur (50).

HCG`nin gebelikte en önemli görevi, luteo-plasental shift olana kadar korpus luteum devamlılığı için gerekli hormonal uyarımı sağlamaktır. İmplantasyondan kısa bir süre sonra plasental trofoblastlar tarafından üretilmeye başlanır ve onuncu gebelik haftasında maksimum değere ulaşır.

Down sendromlu gebelerde, birinci ve ikinci trimesterde serbest HCG seviyesi normal kromozom taşıyan gebelere oranla daha yüksektir. Trizomi 21 görülmeyen gebelikte değer 1 MoM alındığında, trizomi 21'li gebelerde ortalama değer 1,9 MoM olarak saptanmıştır. Ancak bu fark total HCG'de izlenmemektedir. Trizomi 18'de ise serbest HCG oranı belirgin olarak düşer ve 0,18 MoM olarak tespit edilir. Serbest HCG, Trizomi 21 ve Trizomi 18 için en spesifik ve en sensitif belirteçtir (50).

3.MATERYAL ve METOT

3.1. ARAŞTIRMANIN ÇEŞİDİ

Çalışmamız tek merkezli, prospektif ve kesitsel çalışma olarak tasarlandı.

3.2. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamız 01.03.2023 - 31.10.2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Perinatoloji Polikliniği'nde yapıldı. İkili test yaptırmak için başvuran, gebeliğinin 11 – 14. haftaları arasında olup uterin arter Doppler diyastolik çentiklenme tespit edilen, 18 - 39 yaş arası, herhangi bir hastalığı olmayan, sigara ve alkol kullanımı olmayan 44 tekil gebe çalışma grubunu oluşturdu. 11 – 14. haftaları arasında olup uterin arter Doppler diyastolik akımda çentiklenme tespit edilmeyen, 18 - 39 yaş arası, herhangi bir hastalığı olmayan, sigara ve alkol kullanımı olmayan 44 tekil gebe de kontrol grubunu oluşturdu.

Çalışma öncesinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu Başkanlığı'ndan etik onay alındı. Çalışmaya katılan tüm gönüllü katılımcılara çalışma öncesinde aydınlatılmış bilgilendirme yapılarak katılımcılardan “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” imzası alındı.

3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri

01.03.2023 - 31.10.2023 tarihleri arasında hastanemiz Perinatoloji Polikliniği'ne ilk trimester tarama testini yaptırmak için başvuran, gebeliğinin 11 – 14. haftaları arasında olup tek veya çift taraflı uterin arter Doppler diyastolik akımda çentiklenme tespit edilen, 18-39 yaş arası, herhangi bir hastalığı olmayan, sigara ve alkol kullanımı olmayan 44 tekil gebe çalışma grubunu oluşturdu.

01.03.2023 - 31.10.2023 tarihleri arasında hastanemiz Perinatoloji Polikliniği'ne ilk trimester tarama testini yaptırmak için başvuran, gebeliğinin 11 – 14. haftaları arasında olup uterin arter Doppler diyastolik akımda çentiklenme olmayan,

18-39 yaş arası, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, sigara ve alkol kullanımı olmayan 44 tekil gebe kontrol grubunu oluşturdu.

Kontrol ve çalışma grubu yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve kan alınan gebelik haftası açısından eşleştirilerek oluşturuldu.

3.2.2. Dışlanma Kriterleri

Üremeye yardımcı teknikler ile gebe kalmış hastalar, çoğul gebeliği olan gebeler, çoğul başlayıp tekil devam eden gebeler, gestasyonel diyabeti olan gebeler, pregestasyonel diyabeti olan gebeler, kronik hipertansiyonu olan gebeler, hipo veya hipertiroidisi olan gebeler, bilinen vasküler hastalığı, trombofilisi veya otoimmün hastalığı olan gebeler, tekrarlayan abortus öyküsü olan gebeler, uterin anomalisi olan gebeler ve halihazırda aspirin, düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

3.3. KAN ÖRNEKLERİNİN VE VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmaya dahi edilen tüm katılımcılar çalışma hakkında önce sözel olarak bilgilendirildi ve sonrasında gönüllü olur formuna imzaları alındı. Hastanemizde bulunan GE Voluson E6 Ultrasound marka ultrason cihazı ile (GE HealthCare, United States) fetal NT, CRL ve uterin arter Doppler ölçümleri yapıldıktan sonra Apelin 13 ve Apelin 36 düzeylerini araştırmak için periferik venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 3000 devirde 20 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası tüp üzerinde kalan serum kısmı otomatik pipet ile alınıp Eppendorf içerisine aktarıldı. Eppendorf üzeri etiketlendikten sonra numuneler -80 santigrat derecede Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda muhafaza edildi. Serum örnekleri çalışılacağı gün soğuk zincir yöntemiyle dış merkez Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic. Ltd. Şti. Ataşehir, İstanbul, Türkiye laboratuvarına gönderildi. Çalışmada kullanılan Apelin-13 (FineTest Human AP13 (Apelin 13) ELISA Kit Catalogue No: EH2649, Range: 125 – 8000 pg/ml) ve Apelin-36 (FineTest Human APLN36 (Apelin-36) ELISA Kit Catalogue No: EH1971, Range: 46.875 – 3000 pg/ml) biyokimya laboratuvarında enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) kullanılarak Diagnostic Automation Inc. DAR800 cihazı ve Kcjunior yazılımı ile çalışıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Veriler SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analiz edildi. Kolmogorov Smirnov testi ile verilerin dağılımının normal dağılıp dağılmadığına bakılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (ortalama, standart sapma, medyan, %25 çeyreklik, %75 çeyreklik, frekans, oran) kullanılmıştır. Parametrik dağılım gösteren iki grup karşılaştırması için Independent t testi, non-parametrik gösteren iki grup karşılaştırması için ise Man Whitney U testi kullanılmıştır. Parametrik dağılım gösteren ikiden fazla grup karşılaştırması için One Way ANOVA, non-parametrik gösteren ikiden fazla grup karşılaştırması için ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Nicel veri arasındaki ilişkinin analizi için korelasyon analizi, kategorik verilerin analizinde ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık bütün değerler için $p < 0,05$ olacak şekilde kabul edildi.

3.5. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

Örneklem sayısını belirlemek amacıyla G*Power (v.3.9.4) programı kullanılarak güç analizi yapıldı. Çalışmanın gücü $1-\beta$ ($\beta=II$. Tip hata olasılığı) olarak ifade edilir ve genel olarak araştırmaların $\alpha=0.05$ düzeyinde ve %80 güce sahip olmaları gerekmektedir. Beril Gürlek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preeklampsi ve kontrol grubunda Apelin 13 ölçüm değerleri arasındaki farklılıklardan yapılan hesaplama göre $\alpha=0.05$ düzeyinde %80 güç ile gruplarda en az 40'ar kişi olmasına karar verilmiştir (61).

3.6. ARAŞTIRMA BÜTÇESİ

Çalışmada serum Apelin 13 ve Apelin 36 değerlerinin ölçülmesi için kullanılan kitlerin temini araştırmacı tarafından karşılanmıştır, hastane bütçesi kullanılmamıştır.

3.7. AKADEMİK VE ETİK KURUL ARAŞTIRMA İZİNİ

Çalışmamızın Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 26.01.2023 tarihli, 0.01/31 nolu etik kurul onayı alınmış ve çalışmamız Helsinki Bildirgesi'ne ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu kurallarına uygun olarak yürütülmüştür.

4.BULGULAR

Kontrol grubu (n = 44) ile uterin arter Doppler’de diyastolik çentik olan (tek veya çift taraflı olan) (n = 44) iki grup maternal serum Apelin 13 ve Apelin 36 düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Sonra kontrol grubu (n = 44) ile, uterin arter Doppler’de tek taraflı diyastolik çentik olan grup (n = 19) ile uterin arter Doppler’de çift taraflı diyastolik çentik olan grup (n = 25) maternal serum Apelin 13 ve Apelin 36 düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Daha sonra çalışmaya dahil edilen katılımcılar uterin arter Doppler’de direnç düzeyine göre; direnç artışı yüksek olan ($PI \geq 2,3$) grup (n = 14) ve uterin arter direnci normal olan ($PI < 2,3$) grup (n = 74) olmak üzere ikiye ayrıldı ve bu her iki grup da maternal serum Apelin 13 ve Apelin 36 düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Çalışma toplamda 88 katılımcı üzerinden yapıldı. Katılımcıların genel yaş ortalaması $28,6 \pm 4,7$, örnek alındığındaki VKİ $24,3 \pm 3,2$ olarak tespit edildi. Olguların gravida ortalaması $2,2 \pm 1,3$ olarak, parite ortalaması $0,84 \pm 0,92$ olarak tespit edildi.

Kontrol grubu ile çentik olan gruptaki olgular; yaş, örnek alındığı andaki VKİ, gravida, parite, abort, PCOS durumu, preeklampsi öyküsü, FGR/SGA öyküsü, D&C, ektopik gebelik öyküsü ve multipar/nullipar durumları açısından benzerdi ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1: Kontrol Grubu ve Uterin Arter Doppler’de Çentik Olan Grubun Demografik Özellikler Açısından Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n = 44)	Çentik Olan Grup (n = 44)	p-value
		Ort ± Std Medyan (%25 - %75)	Ort ± Std Medyan (%25 - %75)	
Yaş (yıl)		29,55 ± 4,92 30 (26 - 32,5)	27,59 ± 4,4 27 (24 - 30)	,053*
VKİ (kg/m²)		24,9 ± 2,75 25,37 (22,66 - 26,83)	24,25 ± 3,38 24,73 (21,06 - 26,81)	,326**
Gravida		2,27 ± 1,39 2 (1 - 3)	2,05 ± 1,2 2 (1 - 3)	,386**
Parite		0,95 ± 1,01 1 (0 - 1)	0,73 ± 0,82 1 (0 - 1)	,340**
Abort		0,23 ± 0,68 0 (0 - 0)	0,32 ± 0,64 0 (0 - 0)	,375**
		n (%)	n (%)	
PCOS Durumu	Var	2 (4,5)	2 (4,5)	1,000***
	Yok	42 (95,5)	42 (95,5)	
Preeklampsi Öyküsü	Var	0 (0)	2 (4,5)	,494***
	Yok	44 (100)	42 (95,5)	
FGR/SGA Öyküsü	Var	1 (2,3)	2 (4,5)	1,000***
	Yok	43 (97,7)	42 (95,5)	
D&C Öyküsü	Var	2 (4,5)	0 (0)	,494***
	Yok	42 (95,5)	44 (100)	
Ektopik Gebelik Öyküsü	Var	1 (2,3)	0 (0)	1,000***
	Yok	43 (97,7)	44 (100)	
Parite	Multipar	25 (56,8)	24 (54,5)	1,000***
	Nullipar	19 (43,2)	20 (45,5)	

*Independent t Test, **Man-Whitney U Test, ***Chi-Square Test

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, PCOS: Polycystic Ovary Syndrome, FGR: Fetal Growth Restriction, SGA: Small For Gestational Age, D&C: Dilation and Curettage

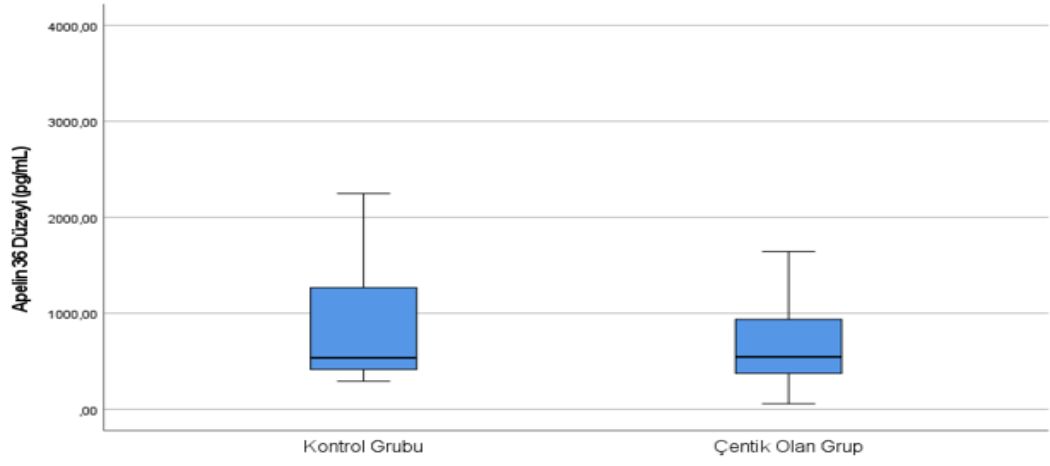
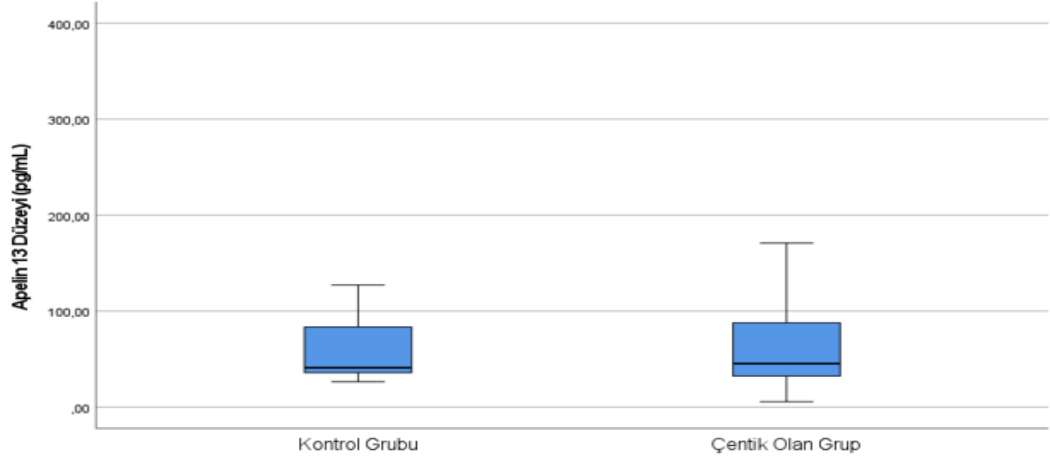
Her iki grup; Apelin 13 ve Apelin 36 için kan alınan gebelik haftası, fetal CRL (mm), fetal NT (mm), NT MoM, HCG düzeyi, HCG MoM, PAPP-A düzeyi ve PAPP-A MoM değeri açısından benzerdi ($p > 0,05$). Çentik olan grubun sağ, sol ve ortalama PI değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p = 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$, sırasıyla). Çentik olan grubun sağ, sol ve ortalama RI değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p = 0,010$, $p = 0,012$, $p = 0,002$, sırasıyla). Çentik olan grubun sağ, sol, ortalama S/D değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p = 0,004$, $p = 0,009$, $p = 0,003$, sırasıyla). Medyan Apelin 13 düzeyi çentik olan grupta 45,40 pg/ml olarak saptanırken kontrol grubunda 41,02 pg/ml olarak tespit edildi ($p = 0,770$) (Şekil 8). Medyan Apelin 36 düzeyi çentik olan grupta 546,06 pg/ml olarak saptanırken kontrol grubunda 536,60 pg/ml olarak tespit edildi ($p = 0,570$) (Şekil 8) (Tablo 2).

Tablo 2: Kontrol Grubu ve Uterin Arter Doppler’de Çentik Olan Grubun Ultrasonografik Ölçümler ve Laboratuvar Sonuçları Açısından Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n = 44)	Çentik Olan Grup (n = 44)	p-value
	Ort ± Std	Ort ± Std	
	Medyan (%25 - %75)	Medyan (%25 - %75)	
Kan Alındığında Gebelik Haftası	12 ± 0,78 12 (11 - 13)	12,07 ± 0,7 12 (12 - 13)	,676**
CRL (mm)	62,2 ± 10,39 61,5 (54,5 - 69,5)	62,64 ± 9,24 62,5 (55,5 - 67)	,835*
PI Sağ	1,56 ± 0,55 1,44 (1,19 - 1,95)	1,99 ± 0,58 1,86 (1,62 - 2,39)	,001*
PI Sol	1,65 ± 0,5 1,62 (1,43 - 1,88)	2,06 ± 0,68 2,01 (1,74 - 2,3)	,000**
Ortalama PI	1,6 ± 0,42 1,54 (1,28 - 1,9)	2,03 ± 0,51 1,92 (1,63 - 2,32)	,000*
RI Sağ	0,73 ± 0,13 0,74 (0,65 - 0,82)	0,8 ± 0,09 0,8 (0,74 - 0,85)	,010**
RI Sol	0,75 ± 0,09 0,77 (0,72 - 0,81)	0,8 ± 0,11 0,81 (0,77 - 0,87)	,012**
Ortalama RI	0,74 ± 0,09 0,74 (0,69 - 0,81)	0,8 ± 0,08 0,8 (0,75- 0,86)	,002*
S/D Sağ	4,32 ± 1,89 3,8 (2,84 - 5,41)	6,23 ± 3,49 5,13 (3,8 - 7,49)	,004**
S/D Sol	4,75 ± 2,14 4,31 (3,55 - 5,31)	7 ± 5,37 5,3 (4,36 - 7,67)	,009**
Ortalama S/D	4,54 ± 1,58 4,21 (3,33 - 5,61)	6,55 ± 3,72 5,23 (4,26 - 7,56)	,003**
NT (mm)	1,51 ± 0,41 1,51 (1,2 - 1,86)	1,56 ± 0,4 1,55 (1,28 - 1,77)	,557*
NT MoM	0,95 ± 0,23 0,95 (0,78 - 1,04)	0,97 ± 0,19 0,93 (0,82 - 1,09)	,626*
PAPP-A Düzeyi (mIU/ml)	3,35 ± 1,98 2,62 (1,9 - 4,62)	4,52 ± 5,05 3,34 (2,24 - 4,98)	,282**
PAPP-A MoM	1,08 ± 0,57 0,98 (0,54 - 1,51)	1,39 ± 2,06 1 (0,79 - 1,34)	,689**
HCG Düzeyi (ng/ml)	32,88 ± 18,04 29,2 (18,53 - 42,35)	43,72 ± 37,65 30,6 (19,1 - 53,74)	,582**
HCG MoM	0,89 ± 0,48 0,75 (0,56 - 1,23)	1,1 ± 0,86 0,75 (0,5 - 1,51)	,726**
Apelin 13 Düzeyi (pg/ml)	78,38 ± 79,63 41,02 (35,97 - 83,47)	66,67 ± 51,21 45,40 (32,47-87,94)	,770**
Apelin 36 Düzeyi (pg/ml)	975,40 ± 941,92 536,60 (414,40-1267)	885,36 ± 847,10 546,06 (373,80-936,81)	,570**

*Independent t Test; ** Man-Whitney U Test

CRL: Crown Rump Length, PI: Pulsatility Index, RI: Resistive Index, S/D: Systolic/Diastolic Ratio, NT: Nuchal Translucency, PAPP-A: Pregnancy-Associated Plasma Protein-A, HCG: Human Chorionic Gonadotropin



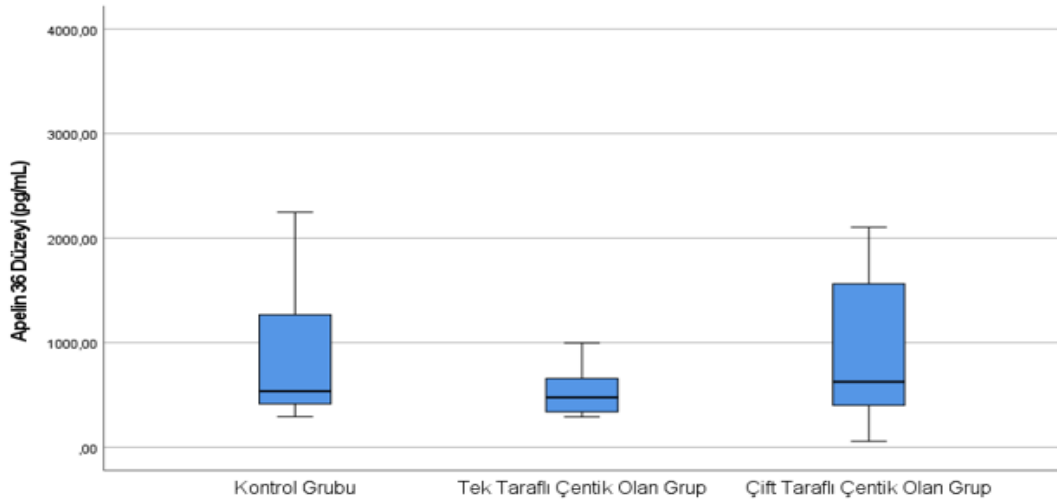
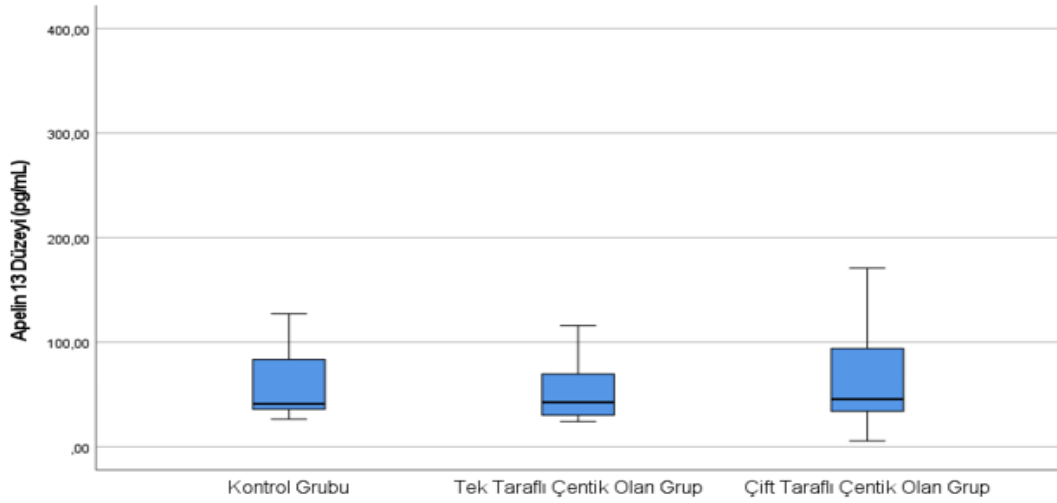
Şekil 8: Kontrol Grubu ve Çentik Olan Grubun Apelin 13 ve Apelin 36 Düzeylerin Plot-Box Grafiği

Uterin arterde çentik olan grup, tek taraflı çentik olan (n = 16) ve çift taraflı çentik olan grup (n = 28) olarak iki gruba ayrılıp kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Üç grup Apelin 13 ve Apelin 36 için kan alınan gebelik haftası, fetal CRL (mm), fetal NT (mm), NT MoM, HCG düzeyi, HCG MoM, PAPP-A düzeyi ve PAPP-A MoM değeri açısından benzerdi ($p > 0,05$). Çift taraflı çentik olan grubun sağ, sol ve ortalama uterin arter Doppler PI değerleri çentik olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p = 0,002$, $p = 0,005$, $p < 0,001$, sırasıyla). Üç grup sağ ve sol uterin arter Doppler RI değerleri açısından benzerdi ($p > 0,05$). Çift taraflı çentik olan grubun uterin arter Doppler RI ortalama değeri, çentik olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p = 0,001$) (Tablo 3). Üç grup sağ, sol ve ortalama uterin arter Doppler S/D değerleri açısından benzerdi ($p > 0,05$). Çift taraflı çentik olan grupta medyan Apelin 13 düzeyleri 45,65 pg/ml olarak saptanırken, tek taraflı çentik olan grupta 42,60 pg/ml olarak tespit edildi. Üç grup maternal serum medyan Apelin 13 düzeyleri açısından benzerdi ($p = 0,472$). Çift taraflı çentik olan grupta medyan Apelin 36 düzeyleri 627,19 pg/ml olarak saptanırken, tek taraflı çentik olan grupta 476,76 pg/ml olarak tespit edildi. Üç grup maternal serum medyan Apelin 36 düzeyleri açısından benzerdi ($p = 0,183$) (Şekil 9) (Tablo 3).

Tablo 3: Kontrol Grubu, Uterin Arter Doppler’de Tek Taraflı Çentik Olan Grup ve Uterin Arter Doppler’de Çift Taraflı Çentik Olan Grupların Ultrasonografik Ölçümler ve Laboratuvar Sonuçları Açısından Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu ¹ (n=44)	Tek Taraflı Çentik Olan ² (n=16)	Çift Taraflı Çentik Olan ³ (n=28)	P-value	Post-Hoc (p)
	Ort ± Std Medyan (%25-%75)	Ort ± Std Medyan (%25-%75)	Ort ± Std Medyan (%25-%75)		
Kan Alındığında Gebelik Haftası (Gün)	12 ± 0,78 12 (11- 13)	12,05 ± 0,52 12 (12 - 12)	12,08 ± 0,81 12 (11 - 13)	,800**	
Crl (mm)	62,2 ± 10,39 61,5 (54,5- 69,5)	63,26 ± 7,03 65 (60 - 67)	62,16 ± 10,74 62 (55 - 67)	,915*	
PI Sağ	1,56 ± 0,55 1,44 (1,19 - 1,95)	1,89 ± 0,62 1,8 (1,49 - 2,37)	2,07 ± 0,54 1,98 (1,73 - 2,4)	,001*	3>1 (,002)
PI Sol	1,65 ± 0,5 1,62 (1,43 - 1,88)	1,84 ± 0,49 1,85 (1,66 - 2,1)	2,23 ± 0,75 2,12 (1,74 - 2,44)	,040**	3>1 (,005)
Ortalama PI	1,6 ± 0,42 1,54 (1,28 - 1,9)	1,87 ± 0,4 1,84 (1,52 - 2,06)	2,15 ± 0,56 1,96 (1,69 - 2,49)	,000*	3>1 (,000)
RI Sağ	0,73 ± 0,13 0,74 (0,65 - 0,82)	0,78 ± 0,09 0,8 (0,71 - 0,84)	0,81 ± 0,09 0,81 (0,78 - 0,87)	,192**	
RI Sol	0,75 ± 0,09 0,77 (0,72 - 0,81)	0,77 ± 0,1 0,79 (0,77 - 0,84)	0,82 ± 0,11 0,82 (0,76 - 0,89)	,202**	
Ortalama RI	0,74 ± 0,09 0,74 (0,69 - 0,81)	0,78 ± 0,07 0,77 (0,73 - 0,83)	0,82 ± 0,09 0,81 (0,76 - 0,89)	,002*	3>1 (,001)
S/D Sağ	4,32 ± 1,89 3,8 (2,84 - 5,41)	5,39 ± 3,36 4,73 (3,09 - 6,4)	6,87 ± 3,51 5,92 (4,69 - 7,71)	,338**	
S/D Sol	4,75 ± 2,14 4,31 (3,55 - 5,31)	5,21 ± 2,3 4,76 (4,32 - 6,32)	8,35 ± 6,58 5,51 (4,55 - 9,15)	,195**	
Ortalama S/D	4,54 ± 1,58 4,21 (3,33 - 5,61)	5,19 ± 2,27 4,87 (3,77 - 5,72)	7,58 ± 4,28 6,32 (4,55 - 10,13)	,231**	
Nt (mm)	1,51 ± 0,41 1,51 (1,2 - 1,86)	1,63 ± 0,42 1,7 (1,25 - 1,89)	1,51 ± 0,38 1,43 (1,3 - 1,7)	,540*	
Nt MoM	0,95 ± 0,23 0,95 (0,78 - 1,04)	0,99 ± 0,2 1,01 (0,8 - 1,15)	0,95 ± 0,19 0,89 (0,82 - 1,05)	,682*	
Papp-A Düzeyi (mlU/ml)	3,35 ± 1,98 2,62 (1,9 - 4,62)	5,63 ± 7,13 3,81 (2,84 - 4,71)	3,68 ± 2,44 2,57 (2,01 - 5,04)	,123**	
Papp-A MoM	1,08 ± 0,57 0,98 (0,54 - 1,51)	1,9 ± 3,06 1,14 (0,79 - 1,63)	1,01 ± 0,41 0,96 (0,79 - 1,25)	,338	
Hcg Düzeyi (ng/ml)	32,88 ± 18,04 29,2 (18,53 - 42,35)	36,74 ± 34,26 24,35 (15,74 - 49,36)	49,02 ± 39,88 31,19 (21,44 - 68,86)	,621**	
Hcg MoM	0,89 ± 0,48 0,75 (0,56 - 1,23)	0,96 ± 0,85 0,71 (0,37 - 1,18)	1,2 ± 0,86 0,77 (0,59 - 1,67)	,590**	
Apelin 13 Düzeyi (pg/ml)	78,38 ± 79,63 41,02 (35,97 - 83,47)	59,48 ± 42,78 42,60 (28,66 - 72,30)	72,14 ± 57,04 45,65 (33,98 - 93,90)	,472**	
Apelin 36 Düzeyi (pg/ml)	975,40 ± 941,92 536,60 (414,40-1267)	678,58 ± 576,94 476,76 (336,34-669,61)	1042,52 ± 988,15 627,19 (401,70-1563,20)	,183**	

*One Way ANOVA Test; **Kruskal Wallis Test CRL: Crown Rump Length, PI: Pulsatility Index, RI: Resistive Index, S/D: Systolic/Diastolic Ratio, NT: Nuchal Translucency, PAPP-A: Pregnancy-Associated Plasma Protein-A, HCG: Human Chorionic Gonadotropin



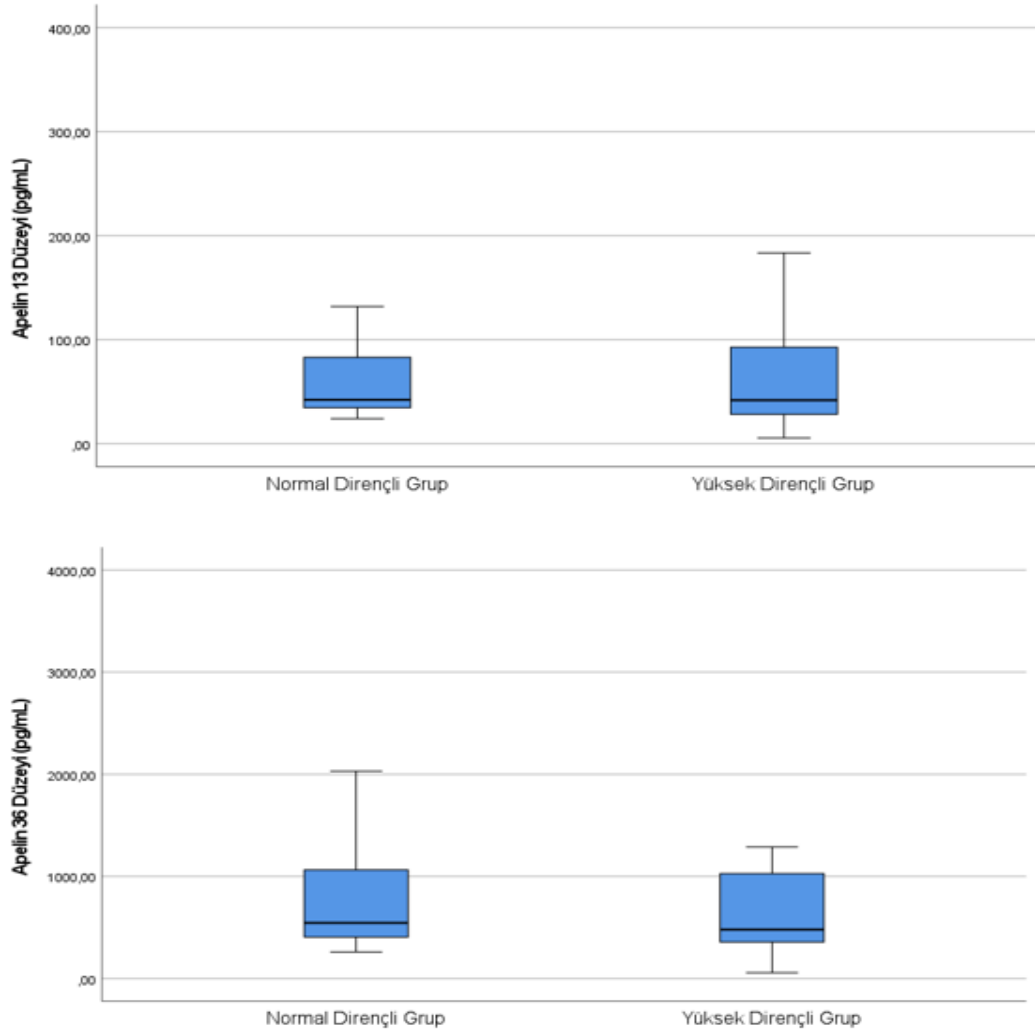
Şekil 9: Kontrol Grubu, Uterin Arter Doppler’de Tek Taraflı Çentik Olan Grup ve Uterin Arter Doppler’de Çift Taraflı Çentik Olan Grupların Apelin 13 ve Apelin 36 Düzeylerinin Plot-Box Grafiği

Katılımcılar uterin arter Doppler PI değerlerine göre normal direnç grubu ($PI < 2,3$) ($n = 74$) ve yüksek direnç grubu ($PI \geq 2,3$) ($n = 14$) olarak yeniden gruplandırılıp maternal serum Apelin 13 ve Apelin 36 düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Her iki grup; kan alındığında gebelik haftası, fetal CRL (mm), fetal NT (mm), NT MoM, HCG düzeyi, HCG MoM, PAPP-A düzeyi ve PAPP-A MoM değeri açısından benzerdi ($p > 0,05$). Direnci yüksek olan grupta sağ, sol ve ortalama PI değerleri, direnci normal olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0,001$). Direnci yüksek olan grupta sağ, sol ve ortalama RI değerleri, direnci normal olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0,001$). Direnci yüksek olan grupta sağ, sol ve ortalama S/D değerleri, direnci normal olan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 4). Direnci normal olan grupta maternal serum medyan Apelin 13 değeri 42,18 pg/ml olarak saptanırken, direnci yüksek olan grupta 41,85 pg/ml olarak tespit edildi ($p = 0,445$). Direnci normal olan grupta maternal serum medyan Apelin 36 değeri 544,79 pg/ml olarak saptanırken, direnci yüksek olan grupta 479,99 pg/ml olarak tespit edildi ($p = 0,402$) (Şekil 10) (Tablo 4).

Tablo 4: Uterin Arter Doppler’de Direnci Normal Olan Grup ile Direnci Yüksek Olan Grubun Ultrasonografik Ölçümler ve Laboratuvar Sonuçları Açısından Karşılaştırılması

	Direnci Normal Olan Grup PI<2,3 (n = 74)	Direnci Yüksek Olan Grup PI≥2,3 (n = 14)	p-value
	Ort ± Std Medyan (%25-%75)	Ort ± Std Medyan (%25-%75)	
Kan Alındığında Gebelik Haftası (Gün)	12,07 ± 0,73 12 (12 - 13)	11,86 ± 0,77 12 (11 - 12)	,328**
CRL (mm)	63,19 ± 9,82 63 (56 - 70)	58,36 ± 8,76 56 (52 - 67)	,090*
PI Sağ	1,61 ± 0,47 1,66 (1,24 - 1,95)	2,63 ± 0,47 2,54 (2,24 - 2,96)	,000*
PI Sol	1,68 ± 0,43 1,71 (1,44 - 1,98)	2,78 ± 0,69 2,78 (2,2 - 3,14)	,000**
Ortalama PI	1,65 ± 0,34 1,65 (1,43 - 1,92)	2,71 ± 0,29 2,65 (2,51 - 2,8)	,000*
RI Sağ	0,74 ± 0,11 0,76 (0,68 - 0,81)	0,89 ± 0,05 0,9 (0,84 - 0,92)	,000**
RI Sol	0,75 ± 0,09 0,78 (0,71 - 0,81)	0,9 ± 0,07 0,92 (0,88 - 0,93)	,000**
Ortalama RI	0,74 ± 0,08 0,76 (0,7 - 0,8)	0,89 ± 0,03 0,9 (0,86 - 0,91)	,000*
S/D Sağ	4,5 ± 2,05 4,11 (3,09 - 5,47)	9,34 ± 3,66 8,75 (6,1 - 11,7)	,000**
S/D Sol	4,63 ± 1,58 4,55 (3,59 - 5,4)	12,47 ± 7,02 11,82 (8,33 - 14,15)	,000**
Ortalama S/D	4,56 ± 1,39 4,4 (3,56 - 5,59)	10,76 ± 3,9 10,21 (8,47 - 12,17)	,000**
NT (Mm)	1,55 ± 0,39 1,56 (1,21 - 1,8)	1,48 ± 0,47 1,4 (1,14 - 1,56)	,540*
NT MoM	0,96 ± 0,21 0,96 (0,8 - 1,05)	0,96 ± 0,24 0,89 (0,8 - 1,11)	,927*
PAPP-A Düzeyi (mlU/ml)	3,97 ± 4,11 3,01 (1,99 - 4,84)	3,75 ± 2,17 3,18 (2,26 - 4,92)	,758**
PAPP-A MoM	1,24 ± 1,63 0,98 (0,59 - 1,41)	1,2 ± 0,46 1,1 (0,93 - 1,63)	,283**
HCG Düzeyi (ng/ml)	36,3 ± 29,57 28,52 (18,21 - 44,87)	48,84 ± 30,17 36,16 (27,2 - 68,86)	,071**
HCG MoM	0,96 ± 0,7 0,73 (0,51 - 1,18)	1,19 ± 0,66 1,06 (0,7 - 1,67)	,106**
Apelin 13 Düzeyi (pg/ml)	75,21 ± 69,88 42,18 (34,59- 83,06)	58,35 ± 46,87 41,85 (28,38- 92,82)	,445**
Apelin 36 Düzeyi (pg/ml)	937,28 ± 872,20 544,79 (406,12 - 1063,44)	893,90 ± 1023,90 479,99 (358,61 - 1028,33)	,402**

*Independent t Test; ** Man-Whitney U Test CRL: Crown Rump Length, PI: Pulsatility Index, RI: Resistive Index, S/D: Systolic/Diastolic Ratio, NT: Nuchal Translucency, PAPP-A: Pregnancy-Associated Plasma Protein-A, Hcg: Human Chorionic Gonadotropin



Şekil 10: Uterin Arter Doppler’de Direnci Normal olan grup ile Uterin Arter Doppler’de Direnci Yüksek Olan Grubun Apelin 13 ve Apelin 36 Düzeylerinin Plot- Box Grafiği

Apelin 13 Düzeyi ile, NT (mm), NT MoM ve HCG düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r = -0,250$, $p = 0,019$; $r = -0,253$, $p = 0,017$; $r = 0,214$, $p = 0,046$; sırasıyla). Apelin 13 düzeyi ile kan alındığındaki gebelik haftası, CRL (mm), ortalama PI, ortalama RI, ortalama S/D, PAPP-A düzeyi, PAPP-A MoM, HCG MoM arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Apelin 36 düzeyleri ile kan alındığındaki gebelik haftası, CRL (mm), ortalama PI, ortalama RI, ortalama S/D, NT (mm), NT MoM, PAPP-A düzeyi, PAPP-A MoM, HCG düzeyi, HCG MoM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5: Apelin 13 ve Apelin 36 Düzeylerinin Biyokimyasal ve Ultrasonografik Parametreler ile Korelasyon Tablosu

		Apelin 13 Düzeyi (pg/ml)	Apelin 36 Düzeyi (pg/ml)
Kan Alındığındaki Gebelik Haftası	r	-,101	-,111
	p	,349	,304
Crl (mm)	r	-,148	-,152
	p	,167	,158
Ortalama PI	r	-,112	-,099
	p	,298	,358
Ortalama RI	r	-,117	-,122
	p	,276	,257
Ortalama S/D	r	-,136	-,126
	p	,207	,240
Nt (mm)	r	-,250	-,200
	p	,019	,062
Nt MoM	r	-,253	-,194
	p	,017	,071
PAPP-A Düzeyi (mlU/ml)	r	-,068	-,117
	p	,531	,279
Papp-A MoM	r	-,040	-,110
	p	,711	,306
HCG Düzeyi (ng/ml)	r	,214	,174
	p	,046	,105
Hcg MoM	r	,178	,125
	p	,097	,245

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda 11 - 14. gebelik haftasında uterin arter Doppler akımında diyastolik çentiklenme ile maternal serum Apelin 13 ve Apelin 36 düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı. Uterin arter Doppler’de diastolik çentiklenme olan grup ile olmayan grup maternal serum Apelin 13 ve Apelin 36 düzeyleri açısından benzerdi. Ek olarak katılımcılar uterin arter Doppler kan akımı direncine göre tekrar gruplandırılıp değerlendirildiğinde ise; uterin arter Doppler akımı direnci normal olan grup ile uterin arter Doppler akımı direnci yüksek olan grup maternal serum Apelin 13 ve Apelin 36 düzeyleri açısından benzerdi.

Trofoblastik invazyon adım adım gerçekleşen bir süreçtir. Trofoblastik invazyonun ilk aşaması 6. gebelik haftasında başlar ve gebeliğin 22-24. haftasına kadar devam eder. Spiral arterlerde meydana gelen fizyolojik değişiklikler sonucunda gebelik öncesi uterin arterdeki yüksek dirençli akım yerini yüksek debili, düşük basınçlı ve düşük rezistanslı akıma bırakır. Spiral arterlerdeki trofoblastik invazyon kusuru ise uterin arterde direnç artışına ve çentiklenmeye yol açar (62).

Önceleri sıklıkla ikinci trimesterde Doppler ölçümü yapılmış olsa da zamanla birinci trimester değerlendirmesinin önemi artmaktadır. 11 ile 14.gebelik haftaları arasında elde edilen uterin arter Doppler bulgularının preeklampsiyi öngörmede kullanılabilirliği çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır (63–65).

Vainio ve ark. , 12-14 gebelik haftaları arasında 120 yüksek riskli gebenin %75’inde bilateral çentik tespit ettiler. Bu bulgunun preeklampsiyi öngörmede yanlış pozitiflik oranı yüksek olmasına rağmen sensitivitesini % 91 olarak bildirdiler (64).

Plasencia ve ark. tarafından, 11-13+6 ve 21-24.gebelik haftasında olmak üzere iki kez uterin arter Doppler PI değeri ölçüldü. Maternal değişkenler ve ilk trimester uterin arter PI indeksi esas alınarak erken preeklampsiyi %45.5, geç preeklampsiyi %15.5 oranında saptadılar (65).

Van Den Elzen ve arkadaşlarının 352 gebede yaptığı bir çalışmada 12. gebelik haftasında ölçülen uterin arter PI değerleri yüksek olanlarda FGR ve preeklampsi

görülme olasılığının daha yüksek olduğu görüldü (66). Dugoff ve arkadaşları ise artmış uterin arter RI ile SGA ve preeklampsi gelişimi arasındaki anlamlı ilişkiyi ortaya koydular (67).

Apelinin, insanlardaki arter, ven ve küçük damarlarda damar boyunca endotel hücrelerinde saptanması ve sıçan deneylerinde endotel hücrelerinde önemli miktarda gözlenmesi, apelinin kardiyovasküler sistemde önemli işlevlere sahip olduğunu düşündürdü (5). Damar kasılımlarının düzenlenmesinde, kalp kasılması ve sıvı dengesinde apelin önemli bir yere sahiptir. Apelin arteriyel ve venöz dilatatördür. Sıçanlarla yapılan deneysel çalışmada damardan verilen apelinin ortalama arteriyel basıncı düşürdüğü, kalp hızını arttırdığı ve hafif taşikardiye neden olduğu tespit edilmiştir (68).

Deniz ve ark. 2019 yılında, preeklampsi hastalarında maternal serum ve kord kanındaki apelin düzeyini ölçmüşler ve ağır preeklampsi olgularda apelin konsantrasyonunun sağlıklı gebe kadınlar ve onların yenidoğanlarına göre daha düşük olduğunu ortaya koymuşlardır (69). Simsek ve ark. 2012 yılında 69 gebe üzerinde yaptığı çalışmada, maternal serum Apelin düzeylerinin preeklampsi grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük buldular (70). Gürlek ve ark. 88 gebe üzerinde yaptığı maternal serum Apelin 13 ve Apelin 36 düzeyleri ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada, maternal serum Apelin 13 ve Apelin 36 düzeylerinin preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük buldular (61).

Bu çalışma literatürde 11 ile 14. gebelik haftalarında uterin arter Doppler kan akımındaki diyastolik çentiklenme ve direnç artışı ile maternal serum Apelin 13 ve Apelin 36 arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.

Tek merkezli yapılan bu çalışmada katılımcı sayısının az olması ve perinatal sonuçlarının takip edilememiş olması önemli kısıtlayıcı faktörlerdir.

6.SONUÇ

APJ reseptörü ile etkileşime girerek NO aracılığı ile vazodilatasyon yaptığı gösterilmiş olan Apelin 13 ve Apelin 36 moleküllerinin, gebelikteki hipertansif hastalıklarda önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu bilgiler ışığında biz de ilk trimesterde uterin arter Doppler’de diyastolik çentiklenme ile maternal serum Apelin 13 ve Apelin 36 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Çalışmanın başındaki hipotezimize göre uterin arter Doppler’de diyastolik çentiklenme olan grupta maternal serum Apelin 13 ve Apelin 36 düzeylerinin düşük olmasını bekliyorduk. Ancak çalışmamızda uterin arter Dopplerde diyastolik akımda çentik olan grup ile olmayan grupta Apelin 13 ve Apelin 36 düzeylerini benzer tespit ettik.

Ayrıca katılımcılar uterin arter kan akımı direnci normal ve yüksek olan diye yeniden gruplandırıldı ve değerlendirildi. Uterin arter Doppler kan akımında direnç artışı olan grupta Apelin 13 ve Apelin 36 düzeyleri kan akım direnci normal olan gruba göre daha düşük saptandı. Gruplardaki katılımcı sayısı az olduğu için aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Apelin 13 ve Apelin 36 moleküllerinin uterin arter Doppler’de diyastolik çentiklenmeden daha çok kan akımı direnci üzerinde etkili olduğunu düşünmekteyiz. Aradaki bu ilişkinin kesin olarak ortaya çıkarılması için geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Feeney JG, Scott JS. Pre-eclampsia and changed paternity. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 01 Eylül 1980;11(1):35-8.
2. Gómez O, Figueras F, Martínez JM, Del Río M, Palacio M, Eixarch E, vd. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound in Obstet & Gyne*. Kasım 2006;28(6):802-8.
3. Gómez O, Martínez JM, Figueras F, Del Río M, Borobio V, Puerto B, vd. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Ekim 2005;26(5):490-4.
4. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, vd. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 20 Ekim 1998;251(2):471-6.
5. De Falco M, De Luca L, Onori N, Cavallotti I, Artigiano F, Esposito V, vd. Apelin expression in normal human tissues. *In Vivo*. 2002;16(5):333-6.
6. Kleinz MJ, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells. *Regul Pept*. 15 Mayıs 2004;118(3):119-25.
7. Bortoff KD, Qiu C, Runyon S, Williams MA, Maitra R. Decreased Maternal Plasma Apelin Concentrations in Preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*. Kasım 2012;31(4):398-404.
8. Uterus ve Overlerin Doppler US ile Değerlendirilmesi TURKRAD PDF Ücretsiz indirin [İnternet]. [a.yer 02 Ocak 2024]. Erişim adresi: <https://docplayer.biz.tr/14728329-Uterus-ve-overlerin-doppler-us-ile-degerlendirilmesi-turkrad-2009.html>
9. Fleischer AC, Andreotti RF. Color Doppler sonography in obstetrics and gynecology. *Expert Review of Medical Devices*. Eylül 2005;2(5):605-11.
10. Fuller E, Galletti P, Takeuchi T. Major and collateral components of blood flow to pregnant sheep uterus. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. Ağustos 1975;229(2):279-85.
11. Palmer SK, Zamudio S, Coffin C, Parker S, Stamm E, Moore LG. Quantitative estimation of human uterine artery blood flow and pelvic blood flow redistribution in pregnancy. *Obstet Gynecol*. Aralık 1992;80(6):1000-6.
12. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol*. Nisan 1967;93(2):569-79.
13. Nicolaides KH, Rizzo G, Hecher K. Placental ve Fetal Doppler. *Carnforth,UK: Parthenon*; 2002: 36-37. - Google'da Ara [İnternet]. [a.yer 27 Aralık 2023]
14. Pijnenborg R, Robertson WB, Brosens I, Dixon G. Review article: trophoblast invasion and the establishment of haemochorial placentation in man and laboratory animals. *Placenta*. 1981;2(1):71-91.
15. Pijnenborg R, Vercruyssen L, Hanssens M. The Uterine Spiral Arteries In Human Pregnancy: Facts and Controversies. *Placenta*. Eylül 2006;27(9-10):939-58.

16. Meise C, Germer U, Gembruch U. Arterial Doppler ultrasound in 115 second- and third-trimester fetuses with congenital heart disease. *Ultrasound in Obstet & Gyne*. Mayıs 2001;17(5):398-402.
17. İçöz D, Akgunlu F. Doppler ve Renkli Doppler Ultrasonografinin Fiziksel Özellikleri ve Oral Vasküler Anomalilerde Kullanımı. 01 Ocak 2016;2:80-4.
18. Eden A. The Search for Christian Doppler. İçinde: Eden A, editör. *The Search for Christian Doppler* [İnternet]. Vienna: Springer; 1992 [a.yer 23 Ocak 2024]. s. 1-4. Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6677-2_1
19. McDicken WN, Anderson T. The Difference Between Colour Doppler Velocity Imaging and Power Doppler Imaging. *European Journal of Echocardiography*. 01 Eylül 2002;3(3):240-4.
20. McGraw Hill Medical [İnternet]. [a.yer 23 Ocak 2024]. *Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles & Practice, 7e* | AccessObGyn. Erişim adresi: <https://obgyn.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1414§ionid=76389054>
21. Stuart B, Drumm J, FitzGerald DE, Duignan NM. FETAL BLOOD VELOCITY WAVEFORMS IN NORMAL PREGNANCY. *BJOG*. Eylül 1980;87(9):780-5.
22. Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. Doppler ultrasound waveform indices: A/B ratio, pulsatility index and Pourcelot ratio. *BJOG*. Haziran 1988;95(6):581-8.
23. Pedroso MA, Palmer KR, Hodges RJ, Costa F da S, Rolnik DL. Uterine Artery Doppler in Screening for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction. *Rev Bras Ginecol Obstet*. Mayıs 2018;40:287-93.
24. Dickey RP, Hower JF. Ultrasonographic features of uterine blood flow during the first 16 weeks of pregnancy. *Hum Reprod*. Eylül 1995;10(9):2448-52.
25. Thoresen M, Wesche J. Doppler measurements of changes in human mammary and uterine blood flow during pregnancy and lactation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1988;67(8):741-5.
26. den Ouden M, Cohen-Overbeek TE, Wladimiroff JW. Uterine and fetal umbilical artery flow velocity waveforms in normal first trimester pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. Ağustos 1990;97(8):716-9.
27. Tekay A, Jouppila P. A longitudinal Doppler ultrasonographic assessment of the alterations in peripheral vascular resistance of uterine arteries and ultrasonographic findings of the involuting uterus during the puerperium. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 01 Ocak 1993;168(1, Part 1):190-8.
28. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol*. Ekim 1986;93(10):1049-59.
29. Phupong V, Dejthevaporn T. Predicting risks of preeclampsia and small for gestational age infant by uterine artery Doppler. *Hypertens Pregnancy*. 2008;27(4):387-95.
30. Fleischer's *Sonography in Obstetrics and Gynecology: Textbook and Teaching Cases, 8e* | AccessObGyn | McGraw Hill Medical [İnternet]. [a.yer 24 Ocak 2024]. Erişim adresi: <https://obgyn.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2231>
31. Harrington KF, Campbell S, Bewley S, Bower S. Doppler velocimetry studies of the uterine artery in the early prediction of pre-eclampsia and intra-uterine growth retardation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Aralık 1991;42 Suppl:S14-20.

32. Pearce JM, Campbell S, Cohen-Overbeek T, Hackett G, Hernandez J, Royston JP. Reference ranges and sources of variation for indices of pulsed Doppler flow velocity waveforms from the uteroplacental and fetal circulation. *Br J Obstet Gynaecol.* Mart 1988;95(3):248-56.
33. Kofinas AD, Penry M, Greiss FC, Meis PJ, Nelson LH. The effect of placental location on uterine artery flow velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol.* Aralık 1988;159(6):1504-8.
34. Deutinger J, Rudelstorfer R, Bernaschek G. Vaginosonographic velocimetry of both main uterine arteries by visual vessel recognition and pulsed Doppler method during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Kasım 1988;159(5):1072-6.
35. James DK, Steer PJ. High risk pregnancy: management options [Internet]. Fourth Edition. St. Louis, MO: Saunders/Elsevier; 2011 [a.yer 24 Ocak 2024]. 1475 s. Erişim adresi: <http://www.clinicalkey.com/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-C20090464432>
36. García B, Llorba E, Valle L, Gómez-Roig MD, Juan M, Pérez-Matos C, vd. Do knowledge of uterine artery resistance in the second trimester and targeted surveillance improve maternal and perinatal outcome? UTOPIA study: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Haziran 2016;47(6):680-9.
37. Papageorgiou AT, Yu CKH, Cicero S, Bower S, Nicolaidis KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Ağustos 2002;12(2):78-88.
38. Hafner E, Metzenbauer M, Höfner D, Stonek F, Schuchter K, Waldhör T, vd. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Haziran 2006;27(6):652-7.
39. Liu J, Liu M, Chen L. Novel pathogenesis: regulation of apoptosis by Apelin/APJ system. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 01 Haziran 2017;49(6):471-8.
40. Zhang Y, Wang Y, Lou Y, Luo M, Lu Y, Li Z, vd. Elabela, a newly discovered APJ ligand: Similarities and differences with Apelin. *Peptides.* Kasım 2018;109:23-32.
41. Szokodi I, Tavi P, Földes G, Voutilainen-Myllylä S, Ilves M, Tokola H, vd. Apelin, the Novel Endogenous Ligand of the Orphan Receptor APJ, Regulates Cardiac Contractility. *Circulation Research.* 06 Eylül 2002;91(5):434-40.
42. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. [a.yer 24 Ocak 2024]; Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1471-4159.2003.01587.x>
43. O'Carroll AM, Lolait SJ, Harris LE, Pope GR. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. *Journal of Endocrinology.* Ekim 2013;219(1):R13-35.
44. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacology & Therapeutics.* Ağustos 2005;107(2):198-211.
45. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, vd. Characterization of Apelin, the Ligand for the APJ Receptor. *Journal of Neurochemistry.* Ocak 2000;74(1):34-41.
46. Yüksel A. Düşük Riskli Gebelerde Antenatal Tarama testleri. 2004 [a.yer 25 Ocak 2024]; Erişim adresi: <https://avesis.istanbul.edu.tr/yayin/35249564-0e30-4aa7-9c2f-ba405e543dba/dusuk-riskli-gebelerde-antenatal-tarama-testleri>

47. Günalp SG, Tuncer SZ. Kadın Hastalıkları Ve Doğum Tanı ve Tedavi. Ankara. PelikanYayıncılık. 2004; 22-3 - Yahoo Turkey Arama Sonuçları [İnternet]. [a.yer 25 Ocak 2024].
48. DOĞUM ÖNCESİ BAKIM YÖNETİM REHBERİ.
49. DeCherney AH, Nathan L, Goodwin TM, Laufer N, Roman AS. Current Diagnosis & Treatment Obstetrics & Gynecology, Eleventh Edition: Obstetrics and Gynecology 11e Inkling Chapter. McGraw Hill Professional; 2012. 1041 s.
50. Ermiş H. Nükal Translüsensi:11-14. Gebelik Haftaları Arasında Trisomi Taraması. J Clin Obstet Gynecol. 2002;12(4):337-47.
51. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. Lancet. 01 Ağustos 1998;352(9125):343-6.
52. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol. Temmuz 2004;191(1):45-67.
53. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. Prenat Diagn. Nisan 2002;22(4):308-15.
54. Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. Am J Obstet Gynecol. 15 Ocak 1974;118(2):223-36.
55. Berry E, Aitken DA, Crossley JA, Macri JN, Connor JM. Screening for Down's syndrome: changes in marker levels and detection rates between first and second trimesters. Br J Obstet Gynaecol. Temmuz 1997;104(7):811-7.
56. Consuegra-Sanchez L, Fredericks S, Kaski JC. Pregnancy-associated plasma protein A: Has this biomarker crossed the boundary from research to clinical practice? Drug News Perspect. 2009;22(6):341-8.
57. Giudice LC, Conover CA, Bale L, Faessen GH, Ilg K, Sun I, vd. Identification and Regulation of the IGFBP-4 Protease and Its Physiological Inhibitor in Human Trophoblasts and Endometrial Stroma: Evidence for Paracrine Regulation of IGF-II Bioavailability in the Placental Bed during Human Implantation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 01 Mayıs 2002;87(5):2359-66.
58. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, vd. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. Proc Natl Acad Sci U S A. 16 Mart 1999;96(6):3149-53.
59. Pandya P, Brizot M, Kuhn P, Snijders R, Nicolaides K. First-Trimester Fetal Nuchal Translucency Thickness and Risk for Trisomies. Obstetrics & Gynecology [İnternet]. 01 Eylül 1994 [a.yer 25 Ocak 2024]; Erişim adresi: <https://www.semanticscholar.org/paper/First%E2%80%90Trimester-Fetal-Nuchal-Translucency-Thickness-Pandya-Brizot/79df230762af07df049bc98f0063d9e343e36420>
60. Huang T, Hoffman B, Meschino W, Kingdom J, Okun N. Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome. Prenat Diagn. Mayıs 2010;30(5):471-7.

61. Gürlek B, Yılmaz A, Durakoğlugil ME, Karakaş S, Kazaz İM, Önal Ö, vd. Evaluation of serum apelin-13 and apelin-36 concentrations in preeclamptic pregnancies. *J of Obstet and Gynaecol.* Ocak 2020;46(1):58-65.
62. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 21 Ağustos 2010;376(9741):631-44.
63. Zhong Y, Tuuli M, Odibo AO. First-trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn.* Nisan 2010;30(4):293-308.
64. Vainio M, Kujansuu E, Koivisto AM, Mäenpää J. Bilateral notching of uterine arteries at 12--14 weeks of gestation for prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Kasım 2005;84(11):1062-7.
65. Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Ağustos 2008;32(2):138-46.
66. van den Elzen HJ, Cohen-Overbeek TE, Grobbee DE, Quartero RW, Wladimiroff JW. Early uterine artery Doppler velocimetry and the outcome of pregnancy in women aged 35 years and older. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Mayıs 1995;5(5):328-33.
67. Dugoff L, Lynch AM, Cioffi-Ragan D, Hobbins JC, Schultz LK, Malone FD, vd. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* Eylül 2005;193(3 Pt 2):1208-12.
68. Cheng X, Cheng XS, Pang CCY. Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats. *Eur J Pharmacol.* 06 Haziran 2003;470(3):171-5.
69. Deniz R, Baykus Y, Ustebay S, Ugur K, Yavuzkir Ş, Aydın S. Evaluation of elabela, apelin and nitric oxide findings in maternal blood of normal pregnant women, pregnant women with pre-eclampsia, severe pre-eclampsia and umbilical arteries and venules of newborns. *J Obstet Gynaecol.* Ekim 2019;39(7):907-12.
70. Simsek Y, Celik O, Yilmaz E, Karaer A, Dogan C, Aydın S, vd. Serum levels of apelin, salusin-alpha and salusin-beta in normal pregnancy and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* Eylül 2012;25(9):1705-8.