



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİ SONUÇ VERİLERİNİN
(BETA-HCG, PAPP-A, NUCHAL TRANSLUSENS) İNTRAUTERİN
GELİŞME GERİLİĞİNİ ÖNGÖRMEDEKİ YERİ

Dr. Aziz KINDAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2021



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI EğİTİM VE
ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİ SONUÇ VERİLERİNİN
(BETA-HCG, PAPP-A, NUCHAL TRANSLUSENS) İNTRAUTERİN
GELİşME GERİLİğİNİ ÖNGÖRMEDEKİ YERİ

Dr. Aziz KINDAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Salim ERKAYA

ANKARA

2021

TEŞEKKÜR

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastane Başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN'e;

Tez çalışmalarım süresince, bilgi birikim ve tecrübesiyle çalışmalarımın her alanında destek veren değerli danışman hocam Prof. Dr. Salim ERKAYA'ya;

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen, kendilerini örnek aldığım değerli klinik şeflerime, hocalarıma;

Tez çalışmalarım süresince desteğini esirgemeyen, bütün süreçte bana yardımcı olan meslektaşım ve kardeşim Aykut KINDAN'a;

Asistanlığım süresince kendisinden her alanda çok şeyler öğrendiğim, her zaman yanımda olan ve desteğini gece gündüz hissettiğim Op.Dr.Halis Doğukan ÖZKAN'a;

Tez çalışma sürecinde yardımını bir an esirgemeyen asistan arkadaşım Ömer SÜLÇE'ye

Tez çalışmamda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım baş asistanlarıma, uzmanlarıma; asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, personellerimize;

Benden tüm eğitim hayatımda hiçbir desteği esirgemeyen, hayatımın her döneminde sabır,destek ve sonsuz anlayış gösteren babama, anneme, kardeşime;

Eğitimimde desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen yanımda olan, uzmanlık eğitimimin her dönemini beraber geçirdiğim, bütün duygularımı paylaştığım canım eşim Sinem Ece KINDAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aziz KINDAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ (İUGG).....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Mortalite ve Morbitide.....	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.4. Tanı	9
2.2. İLK TRİMESTER TARAMA TESTLERİ	11
2.2.1. Nukal Translusens (NT).....	11
2.2.2. Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A).....	12
2.2.3. β -hCG.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. İstatistiksel Analiz.....	17
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA.....	29
6. SONUÇ.....	35
7. KAYNAKLAR.....	36
EK 1: Hasta Takip Formu	46
EK 2: Özgeçmiş	47
EK 3: SUAM Tıpta Uzmanlık Kurulu Onay Belgesi.....	48

ÖZET

Amaç: İntrauterin gelişme geriliği (İUGG), fetusun tahmini ağırlığının gestasyonel haftasına göre olması gerekenden daha küçük olarak 10 persentilin altında seyretmesidir. Birinci trimester taramasında serum pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) ve serbest human chorionic gonadotropin- β (serbest β hCG) ve fetal nukal translusensi kalınlığı (NT) ölçülmektedir. Bu çalışmada birinci trimester tarama test sonuçlarının İUGG olgularını önceden öngörmedeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 3.2.2016 - 30.7.2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde doğum yapan intrauterin gelişme geriliği tanısı alan 659 gebe ve fetal gelişimin normal olduğu 659 gebenin dosyaları retrospektif olarak tarandı. Gebelerin ilk trimester serum PAPP-A ve serbest β -hCG düzeyleri ve NT ölçümleri karşılaştırıldı. Bu testlerin İUGG ile ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: IUGG grubundaki gebelerin ortanca yaşı 26 (18-43), kontrol grubundaki gebelerin ortanca yaşı 26 (18-42) idi ($p=0,206$). Her iki grubun demografik verileri benzerdi. Ortalama serbest β hCG değeri IUGG grubunda $46,53\pm 36,28$ ng/ml, kontrol grubunda $41,24\pm 34,26$ ng/ml idi ($p=0,006$). PAPP-A değeri İUGG grubunda ortalama $2,89\pm 2,47$ mIU/ml, kontrol grubunda ise $3,38\pm 2,57$ idi ($p<0,001$). IUGG grubunda, nukal Translusens ortalama değeri $1,16\pm 0,38$ mm, nukal translusens (MoM) ortalama değeri $0,75\pm 0,24$, kontrol grubunda ise nukal translusens ortalama değeri $1,23\pm 0,36$ mm, nukal translusens (MoM) ortalama değeri $0,78\pm 0,21$ idi ($p<0,001$). Düşük PAPP-A (AUC=0,576, $p<0,001$) ve NT değerleri (AUC= 0,570, $p<0,001$) ile yüksek serbest β hCG düzeyi (AUC 0,576, $p<0,001$) İUGG ile ilişkili bulundu.

Sonuç: Bu çalışma, İUGG'nin ilk trimesterde düşük PAPP-A, yüksek serbest β -hCG ve düşük NT değerleri ile ilişkili olduğunu ancak bu testlerin İUGG'nin erken dönemde tanınmasında yeterli tanısal değerinin olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: intrauterin gelişme geriliği, birinci trimester tarama testi, PAPP-A, β -hCG, Nukal Translusens

ABSTRACT

Aim: Intrauterine growth restriction (IUGR) is defined as the rate of fetal weight that is smaller compared to the week of gestation below 10 percentile. In the first trimester screening, serum pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and free β human chorionic gonadotropin (free β hCG) and fetal nuchal translucency thickness (NT) are measured. In this study, it was aimed to investigate the effectiveness of first trimester screening test results in predicting the patients with IUGR.

Materials and Methods: The files of 659 pregnant women diagnosed with IUGR and 659 pregnant women with normal fetal development who gave birth at Health Sciences University Ankara Etlik Zübeyde Hanım Gynecology Training and Research Hospital between 3.2.2016 and 30.7.2020 were retrospectively reviewed. First trimester serum PAPP-A, free β -hCG levels and NT measurements of pregnant women were compared. The relationship of these tests with IUGR was investigated.

Results: The median age of pregnant women in the IUGR group was 26 (18-43), and the median age of pregnant women in the control group was 26 (18-42) ($p = 0.206$). Demographic data of both groups were similar. The mean Free β hCG value was 46.53 ± 36.28 ng / ml in the IUGG group and 41.24 ± 34.26 ng / ml in the control group ($p = 0.006$). The mean PAPP-A value was 2.89 ± 2.47 mIU / ml in the IUGR group and 3.38 ± 2.57 in the control group ($p < 0.001$). In the IUGR group, the mean value of Nuchal Translusens was 1.16 ± 0.38 mm, the mean value of nuchal translusens (MoM) was 0.75 ± 0.24 , and in the control group, the mean value of nuchal translusens was 1.23 ± 0.36 mm, Nuchal Translusens (MoM) mean value was 0.78 ± 0.21 ($p < 0.001$). Low PAPP-A (AUC=0,576, $p < 0,001$) and NT values (AUC= 0,570, $p < 0,001$) and high free β hCG (AUC 0,576, $p < 0,001$) levels were found to be associated with IUGR.

Conclusion: This study shows that IUGR is associated with low PAPP-A, high free β -hCG and low NT values in the first trimester, nevertheless these tests do not have sufficient diagnostic value for early detection of IUGR

Key Words: intrauterine growth retardation, first trimester screening test, PAPP-A, β -hCG, Nuchal Translusens

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFP	:Alfa feto protein
AUC	: Eğri altında kalan alan
β hCG	: β human chorionic gonadotropin
CMV	: Sitomegalovirüs
CRL	: Fetus baş-popo mesafesi
IGFBP-4	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-4
IVF	: İn vitro fertilizasyon
İUGG	: İntrauterin gelişme geriliği
NT	: Nukal translusensi
PAPP-A	: Pregnancy-associated plasma protein A
SGA	: Small gestasyonel age (yaşına göre küçük)
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
PI	: Pulsalite indeksi
UA	: Umbilikal arter

TABLULAR DİZİNİ

Tablo1: Demografik veriler	18
Tablo 2: Serbest β hCG, PAPP-A ve Nukal Translusens değerlerinin karşılaştırılması	19
Tablo 3: Free B-hCG, PAPP-A ve Nukal Translusens değerlerinin IUGG ile ilişkisi...	20
Tablo 4: 11. haftada ölçülen Serbest β hCG, PAPP-A ve Nukal Translusens değerlerinin karşılaştırılması.....	21
Tablo 5: 12. haftada ölçülen Serbest β hCG, PAPP-A ve Nukal Translusens değerlerinin karşılaştırılması.....	21
Tablo 6: 13. haftada ölçülen Serbest β hCG, PAPP-A ve Nukal Translusens değerlerinin karşılaştırılması.....	22
Tablo 7: Üç persentil ve altında IUGG tanısı olan gebeler ile Kontrol grubunun Serbest β hCG, PAPP-A ve Nukal Translusens değerlerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 8: 3-10 persentil arasındaki IUGG tanısı olan gebeler ile Kontrol grubunun Serbest β hCG, PAPP-A ve Nukal Translusens değerlerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 9: Serbest β hCG, PAPP-A ve Nukal Translusens MoM değerlerinin karşılık geldiği persentiller	24
Tablo 10: PAPP-A (MoM) Persentillerine karşılık gelen gebe sayılarının karşılaştırılması	24
Tablo 11: Serbest β hCG (MoM) Persentillerine karşılık gelen gebe sayılarının karşılaştırılması.....	25
Tablo 12: Nukal Translusens (MoM) Persentillerine karşılık gelen gebe sayılarının karşılaştırılması.....	25
Tablo 13: Serbest β hCG, PAPP-A ve Nukal Translusens değerleri ait ROC analizi sonuçları.....	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: PAPP-A ve PAPP-A (MoM) değerlerine ait ROC eğrisi.....	26
Şekil 2: Serbest β hCG ve Serbest β hCG (MoM) değerlerine ait ROC eğrisi.....	27
Şekil 3: Nukal Translusens ve Nukal Translusens (MoM) değerlerine ait ROC eğrisi..	27



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Literatürde intrauterin gelişme geriliği (İUGG) için çeşitli tanımlar ve terminoloji kullanılmıştır. Gebelik yaşına göre tahmini fetal ağırlığın 10 persentil, 5 persentil ve 1 persentil gibi sınırların altında olması gibi tanımlamalar yapılmıştır. Fetus ağırlığının gebelik yaşına göre 10. persentilin altında olması İUGG için en sık kullanılan tanımlamadır (1). İUGG yaygın ve karmaşık bir obstetrik problemdir. İUGG'nin hamile kadınların yaklaşık % 10-15'ini etkilediği belirtilmektedir (2). İUGG insidansı popülasyona göre farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde gebelerin %4-8'inde görülürken bu oran gelişmekte olan ülkelere daha yüksek olup gebelerin yaklaşık %6-30'unda saptanmaktadır (3).

İUGG, fetüsün büyümesini olumsuz yönde etkileyen faktörler nedeni ile fetal büyümenin olması gerekenden düşük olmasıdır (4). Fetal büyüme, fetüsü etkileyen fizyolojik ve patolojik etkenlerin arasındaki etkileşimin bir sonucudur. İUGG'nin nedenleri genel olarak maternal, fetal ve plasental olmak üzere üç ana başlıkta değerlendirilir (5).

Tanı genellikle antenatal olarak konulur, ancak özellikle hamilelik sırasında taranmamış gebelerin bebekleri yenidoğan döneminde tespit edilmektedir. İUGG'nin sonografik belirteçleri; fetal baş çevresi, abdominal çevre, femur uzunluğu ve tahmini fetal ağırlıktır. Bu ölçümlerin standarda göre persentilinin hesaplanması ile gelişme geriliği tanısı konulur (6). İUGG'nin tanınması perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkili olması nedeniyle son derece önemlidir. İUGG, fetal, neonatal ve yetişkin yaşamda önemli sonuçlara neden olabilir. İUGG'nin prematürite, serebral palsi, intrauterin fetal kayıp ve neonatal ölüm gibi perinatal durumlarla ve obezite, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gibi yetişkin dönem hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(7-8)

Fetal kromozom anomali taraması için antenatal takipte bir takım tarama testleri uygulanmaktadır. Birinci trimester tarama testleri, gebelikte 11-14. haftalar arasında kromozomal anomalilerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (9). Birinci trimesterde fetal nukal translusens (NT), serbest human chorionic gonadotropin- β (serbest β hCG) ve

pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) değerleri ölçülmekte ve hesaplamalar sonucunda riskli bulunan gebeler ileri tetkikler için yönlendirilmektedir (10).

Gebeliğin ilk trimesterinde ölçülen fetal nukal translusensi kalınlığı, maternal serum PAPP-A ve β -hCG değerlerinin kombinasyonu, kromozomal anormalliklerin taranması için etkili bir yöntemdir (11). Birkaç büyük çalışmada, erken gebelikte maternal dolaşımda bulunan ve birinci trimester tarama testi belirteeleri olan fetoplental kaynaklı PAPP-A ve trofoblast kaynaklı free β -hCG düşüklüğü ile düşük doğum ağırlığı ve gebelik komplikasyonları arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir(12-14). Az sayıda çalışmada ise bu testlerin İUGG olan gebelerin önceden belirlenmesinde kullanabilecek bir tetkik olup olmadıkları araştırılmıştır. Ancak bu çalışmalarda çelişkili sonuçlar dikkati çekmektedir (15) (16).

Bu çalışmada, birinci trimester tarama testi sonuçlarını İUGG tanısı olan gebelikleri intrauterin gelişimin normal olduğu gebeliklerle karşılaştırarak bu belirteerle İUGG arasında ilişki olup olmadığını ortaya koymak ve ilk trimester tarama testi veri ve sonuçlarına bakılarak, intrauterin gelişme geriliğini daha önceden öngörmenin mümkün olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ (İUGG)

İntrauterin gelişme geriliği (İUGG) yaygın ve karmaşık bir obstetrik problemdir. İUGG'ın hamile kadınların yaklaşık% 10-15'ini etkilediği belirtilmektedir (2). İUGG tanısı genellikle antenatal olarak konulur, ancak özellikle hamilelik sırasında taranmamış gebelerin bebekleri yenidoğan döneminde tespit edilmektedir. İUGG mevcut fetüslerin obstetrisyenler ve perinatologlar tarafından tanınması çok önemlidir, çünkü İUGG perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

2.1.1. Tanım

Literatürde İUGG için çeşitli tanımlar ve terminoloji kullanılmıştır. Gebelik yaşına göre tahmini fetal ağırlığın 10 persentil, 5 persentil ve 1 persentil gibi sınırların altında olması gibi tanımlamalar yapılmıştır. Fetus ağırlığının gebelik yaşına göre 10. persentilin altında olması İUGG için en sık kullanılan tanımlamadır (1). Fetal ağırlığın gestasyonel yaş için 3-5- 15.persentilin altında olması veya 2 SD altında olması, fetal abdominal çevrenin gestasyonel yaş için 2 SD altında olması da İUGG için yapılan diğer tanımlamalardır (17). İUGG ve gebelik yaşına göre küçük (SGA) terimi zaman zaman birbirinin yerine kullanılan terimlerdir. Ancak bu iki durum farklı veya benzer etyolojik faktörlerle oluşabilse de aslında farklı durumları ifade etmektedirler.

İUGG; Fetüsün büyümesini olumsuz yönde etkileyen faktörler nedeni ile fetal büyümenin olması gerekenden düşük olmasıdır (4). SGA ise bebeğin ağırlığının gestasyon yaşına uygun olarak saptanmış toplum normallerinin altında ($-2SD$, <3 . persentil) olması olarak tanımlanmaktadır (2) (18). SGA, doğum ağırlığı <10 olan yenidoğanlar için yaygın olarak kullanılan bir terimdir. SGA, gelişmiş ülkelerdeki gebeliklerin % 4-8'ini ve gelişmekte olan ülkelerdeki gebeliklerin% 25'ini komplike hale getirmektedir (19). İUGG olan bebeklerin tamamı SGA kabul edilmediği gibi, SGA bebekler de İUGG'ne neden olan olumsuz faktörlerle hiç karşılaşmamış olabilirler (4).

2.1.2. Mortalite ve Morbitide

İUGG taranması ve teşhisi, tercihen ilk trimesterde yapılan iyi bir ultrasonografi (USG) ile doğru tarihlemeyi içerir. En iyi tarih tahminine rağmen, İUGG ve antenatal SGA'nın prenatal tespiti ve sınıflandırması hala zayıftır. Doğum ağırlığı <10. persentil olan yenidoğanların % 30'unda İUGG ve patolojik SGA olduğu ve fetüslerin geri kalanının ise normal potansiyellerinde büyüdüğü ve bu bebeklerde komplikasyon riskinde artış olmadığı bildirilmiştir (20).

İUGG, fetal, neonatal ve yetişkin yaşamda önemli sonuçlara neden olabilir. İUGG ile ilişkili morbiditeyi anlamak için normal fetal büyüme ve gelişmeyi anlamak önemlidir. Fetal büyüme, gebeliğin erken döneminde hücre hiperplazisine yol açan hücrelerin bölünmesi ve ardından hücre boyutunda artış (hücre hipertrofisi) ile başlar. Zamanla hücre hiperplazisi durur ve hücre hipertrofi fetüsün büyümesine katkıda bulunmaya devam eder. Plasental büyüme ve gelişme, gebeliğin üç trimesterindeki hücre hiperplazisi ve hipertrofinin fetal sekansına benzerdir (21). Plasental büyüme, gebeliğin ortasında plato oluşturan sigmoid bir eğri izler. Amino asit ve glikoz taşınması kas kütlelerinde artış ve günlük %1,5 uzama ile fetal büyümeden sorumludur. 28. gebelik haftasından sonra, fetal yağ alımı, ekstra uterin yaşama hazırlık için yağ depolarında % 16'ya kadar artışla devam eder (21). Fetal büyüme döneminde meydana gelen herhangi bir olumsuzluk, fetal büyüme anormalliklerine neden olabilir. Bu olumsuzluklar ne kadar erken olursa, fetal büyümenin hücre hipertrofi aşamasını etkilemesi daha olasıdır, bu da organ boyutunda simetrik bir küçülme ve simetrik bir İUGG fetüsü ile sonuçlanır. Bunun aksine, bu olumsuzluk gebeliğin hücre hiperplazisi aşamasından sonra meydana gelirse, hücre boyutu etkilenecek ve bu nedenle asimetric İUGG ile sonuçlanacaktır (22). Simetrik ve asimetric İUGG sınıflandırmasının önemi net değildir. Asimetric İUGG fetüslerinin, simetrik İUGG ile karşılaştırıldığında majör anomaliler, düşük doğum ağırlığı, perinatal mortalite, gebelikte hipertansif bozukluklar, preterm doğum, sezaryen ve genel olarak kötü sonuçlar açısından daha yüksek risk altında olduğu bildirilmiştir (23). İUGG fetüslerinin intrauterin ölme riski yaklaşık beş ile on kat artmıştır. Ölü doğan fetüslerin % 23 ile % 65'i İUGG olan fetüstür(24-25).Preterm ölü doğumların yaklaşık yarısında ve term ölü doğumların dörtte birinde büyüme geriliği vardır (26). Tüm SGA popülasyonunda düzeltilmiş perinatal mortalite 1000 canlı doğumda 17,8'dir (2). Bu

nedenle, bu fetüsleri tanımak, erken doğum öncesi izlemeye başlamak ve perinatal ölümleri azaltmak için zamanında obstetrik müdahaleler yapmak önemlidir. İUGG'li fetüste fetal ölüm riski, İUGG etiyojisi, tanı anındaki gebelik yaşı ve umbilikal arter Doppler ultrason değerlendirmesi gibi birkaç faktörden etkilenebilmektedir (27). Bir meta-analizde yüksek riskli gebeliklerde Doppler ultrason kullanımının, perinatal ölüm, doğum indüksiyonu ve sezaryen doğum riskini azalttığı sonucuna ulaşılmıştır. SGA'lı çocuklarla karşılaştırıldığında İUGG'li bebeklerin kısa ve uzun vadede olumsuz sonuçlar ile karşı kaşıya kalma olasılığının artmış olduğu bildirilmiştir (28). Bu bebeklerde aynı zamanda düşük Apgar skorları, 7'den daha düşük göbek kordonu pH'sı, entübasyon ihtiyacı, nöbetler, sepsis ve neonatal ölüm insidansında artış olduğu bulunmuştur (29). Bu bebeklerde diğer neonatal morbiditeler arasında polisitemi, hiperbilirubinemi, hipoglisemi ve hipotermi bulunur.

İUGG'nin etkileri sıklıkla çocukluk ve yetişkin yaşamını da etkiler. Çocukluk döneminde, serebral palsy riskinin artması, büyüme gecikmesi, kısa boy ve nörogelişimsel bozulma riski olduğu belirtilmiştir (30). İUGG'li bebeklerin, yetişkin yaşamda daha yüksek hipertansiyon, diyabet, obezite, koroner arter hastalığı, inme ve metabolik sendrom insidansına sahip oldukları bildirilmiştir (31).

2.1.3. Etiyoloji

İUGG'nin nedenleri genel olarak maternal, fetal ve plasental olmak üzere üç ana başlıkta değerlendirilebilir (5).

2.1.3.1. Maternal faktörler

İUGG birkaç maternal demografik faktör ile ilişkilendirilmiştir. Üreme çağında aşırı doğurganlık, özellikle genç anne yaşı, İUGG için artmış risk oluşturur. Benzer şekilde ileri anne yaşı, düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir (2). Bir çalışmada anne yaşı ile düşük doğum ağırlığı arasında bir ilişki bulunmadığı ve etnik köken, yoksulluk durumu, menarş yaşı, anne boyu, hamilelik sırasında kilo alımı ve hamilelik sırasında sigara kullanımı gibi sosyal faktörlerin doğum ağırlığı üzerinde bağımsız bir etkisi olduğunu bildirilmiştir (32). Anne ırkı, düşük sosyoekonomik durum ve gelişmekte olan bir ülkede yaşamının İUGG için risk faktörleri olduğu bulunmuştur (33). Düşük

sosyoekonomik statüye sahip kadınlar ve gelişmekte olan ülkelerde yaşayan kadınlar genellikle kötü beslenme durumuna, maternal anemiye ve fetal büyümeyi etkileyen kötü doğum öncesi bakım ve madde bağımlılığı gibi sorunlara sahiptir. Doğumdaki maternal ağırlık, düşük gebelik öncesi kilo ve gebelik sırasında az kilo alımı, İUGG riskinde artış ile ilişkilidir (34). Ancak spesifik besin eksikliklerinin (örn., Glukoz, çinko, folat) İUGG ile sonuçlanıp sonuçlanmayacağı konusu net değildir. Çeşitli çevresel ve davranışsal risk faktörlerinin İUGG'ye neden olduğu bilinmektedir. Örneğin, yüksek rakımlı bölgelerde ikamet eden kadınlar, düşük doğum ağırlığına neden olan kronik hipoksiye maruz kalmaktadır (35). Gebelikte sigara içmek, içmeyenlere kıyasla SGA riskinin 3,5 kat artmasıyla ilişkilidir. Sigara içmenin fetal büyüme üzerinde doz, süre ve trimesterle ilişkili etkileri olduğu belirtilmektedir. Özellikle üçüncü trimesterde olmak üzere hamilelik boyunca yoğun sigara (günde >15 sigara) içmek düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir (36). Gebelikte sigarayı bırakmak, düşük doğum ağırlıklı doğumları önleyebilir. Kadınların hamilelik sırasında bırakma olasılıkları daha yüksektir, bu nedenle hamile kadınlar, hamileliğin herhangi bir anında ve mümkün olan en kısa sürede sigarayı bırakmaları konusunda kuvvetle teşvik edilmelidir. Hamilelik sırasında güvenli alkol miktarı bilinmemektedir. Fetal büyüme üzerindeki etki, alkol tüketiminin miktarı ve gebelik yaşı ile ilişkilidir (37). Fetal alkol sendromu genellikle İUGG ile ilişkilidir. Annenin eroin ve kokain kullanması ile İUGG arasında ilişki saptanmıştır. Varfarin, antikonvülsanlar, antineoplastik ajanlar ve folik asid antagonistleri (trimetoprim-sülfametoksazol, fenobarbital gibi) gibi çeşitli ilaçlara maruziyet İUGG ile sonuçlanabilir. Kısa gebelik aralığı İUGG ile ilişkilendirilmiştir (38-40).

Kısa bir gebelik aralığı İUGG ile ilişkilidir (38). Yardımcı üreme teknikleri ve kısırlık, İUGG'ın bağımsız risk faktörleridir. Süperovülasyonun DNA metilasyonunu etkileyebileceğine ve fetüsün büyümesini ve gelişimini etkileyebilecek imprint değişikliklerine neden olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır. İn vitro fertilizasyondan (IVF) ve süperovülasyondan kaynaklanan tekil bebekler, tedavi olmamasına kıyasla düşük doğum ağırlığı ve SGA için daha yüksek risk altındadır; ancak çoğul gebeliklerde böyle bir ilişki bulunmamaktadır (39). Azalmış uteroplasental kan akışı, azalmış oksijen taşıma kapasitesi ve fetüsün beslenmesinde azalmaya yol açabilen maternal hastalıklar İUGG'ye yol açabilmektedir (5). Kronik hipertansiyon, preeklampsi, pregestasyonel diyabet gibi maternal sistemik durumlar, kronik böbrek yetmezliği, sistemik lupus

eritematozus, antifosfolipid sendromu, fetal mikrosirkülasyonu etkileyerek fetal perfüzyonu azaltarak fetüste hipoksi ve İUGG'ye yol açabilir (2). Preeklampsi ile ilişkili uteroplasental yetmezlik, spiral arterlerin miyometriyal segmentinin trofoblast invazyonunun başarısızlığından kaynaklanabilir ve bu damarların genişlemesinin başarısız olmasına, ateros, tıkanma ve enfarktüsle sonuçlanabilir (40). Diyabet, mikro ve makrovasküler sistemin endotelinde hiperglisemiye bağlı hasara ve plasental desidual arterlerde yapısal değişikliklere neden olarak, diyabetik kadınların fetüslerinde hipoperfüzyon ve büyüme kısıtlamasına neden olabilir (41). Böbrek hastalıkları (nefrotik sendrom, kronik böbrek yetmezliği, böbrek nakli, hemodiyaliz), otoimmün hastalıklar ve edinilmiş trombofililer İUGG ile ilişkilendirilmiştir (26). Maternal yetersiz beslenme ve gastrointestinal durumlar (Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve gastrointestinal bypass ameliyatı gibi) fetüste beslenmenin azalması nedeniyle daha düşük doğum ağırlığına neden olabilir. Protein eksikliği veya kısıtlamaları simetrik İUGG ile ilişkilendirilebilir. Önceki düşük doğum ağırlıklı bebek öyküsü, tekrarlama riskini% 25'e kadar artırır (2).

2.1.3.2.Fetal faktörler

Fetal faktörler arasında genetik nedenler, konjenital malformasyonlar, fetal enfeksiyonlar ve çoğul gebelikler gibi nedenler sayılabilir (2).

Genetik nedenler özellikle erken başlangıçlı büyüme gerilikleri olmak üzere İUGG'lerin % 5-20'sine katkıda bulunabilir. Genetik nedenler trizomi 13, 16, 18 ve 21 gibi kromozomal anormallikleri de içeren bir takım bozukluklardan oluşmaktadır (21). Bunlardan trizomi 18, trizomi 21 ve 13'e kıyasla daha şiddetli İUGG ile ilişkilidir. Trizomi 16'nın, mozaik olmayan durumda ölümcül bir kromozomal anormallik olduğu bilinmektedir; ancak, plasenta mozaizmi varlığında trizomi 16, İUGG ile sonuçlanabilir. Cornelia de Lange sendromu, Russell Silver sendromu, Fanconi anemisi, Bloom sendromu ve bazı iskelet displazileri gibi tek gen bozuklukları İUGG ile ilişkilendirilmiştir. Diğer genetik faktörler arasında, fetal ve maternal LRP8 genindeki matriks metaloproteinaz 2 C-1306 T gen polimorfizmleri, maternal detoksifikasyon enzimi CYP1A1 geninin yanı sıra insülin benzeri büyüme faktörü genindeki mutasyonlar yer alır (2). Doğuştan kalp hastalığı, diyafram fıtığı, karın duvarı defektleri (omfalosel, gastroşizis), böbrek agenezisi veya displazisi, anensefali ve tek umbilikal

arter dahil olmak üzere bazı konjenital malformasyonlar İUGG ile ilişkili bulunmuştur (42).

Enfeksiyonlar gelişme geriliklerinin % 5'inden azının nedenidir. İUGG'ye neden olan enfeksiyonlar arasında yaygın olarak viral (kızamıkçık, CMV, suçiçeği, herpes zoster, HIV) ve parazitik enfeksiyonlar (toksoplazma, sıtma) bulunur. Bakteriyel enfeksiyonlar İUGG'nin daha az olası bir etiolojisidir; ancak klamidy, sfiliz, mikoplazma, listeria ve tüberkülozun fetal büyüme kısıtlamasına neden olduğu bildirilmiştir (5). Gelişmiş ülkelerde İUGG'nin en yaygın bulaşıcı etiolojisi CMV'dir. CMV'de fetal büyümenin bozulma mekanizması, doğrudan sitolizden ve fetüsteki çeşitli organ sistemlerinde hücre fonksiyonunun kaybından kaynaklanmaktadır (43). Gebelikte sıtma enfeksiyonu, plasmodyum enfekte eritrositlerin vasküler tıkanıklığa neden olması sonucu, kırmızı kan hücrelerinin yıkımı ve enfekte plasentadan fetüse zayıf oksijen ve besin aktarımına bağlı olarak düşük doğum ağırlığı ve İUGG ile sonuçlanır. Diğer viral, parazitik ve bakteriyel enfeksiyonlar, doğrudan hücre hasarı veya fetal enfeksiyonun neden olduğu plasental vasküler yetmezlik nedeniyle İUGG'a neden olabilmektedir.

Çoğul gebeliklerin yaygın komplikasyonlarından biri fetal büyüme geriliğidir ve tüm İUGG vakalarının %3'ünü oluşturur (44). İkiz gebeliklerin, tekil gebeliklere göre daha yüksek İUGG riski altında olduğu bildirilmiştir. Fetal büyüme geriliği riski, fetüs sayısı, koryonisite, konjenital anomalinin varlığı veya göbek kordonu anormallikleri gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Çoğul gebelikler 30-32 haftaya kadar tekil gebeliğe benzer bir büyüme oranına sahiptir, bundan sonra karın çevresi, femur uzunluğu ve biparietal çapın büyüme hızlarının azaldığı kaydedilmiştir. Çoğul gebeliklerin %15-25 inde intrauterin gelişme geriliği görülmektedir(45).

2.1.3.3. Plasental Faktörler

Plasental yetmezlik, birçok İUGG vakasından sorumludur ve tüm gebeliklerin % 3 veya daha fazlasını etkileyebilir. İUGG patogenezi iyi tanımlanmamıştır. Plasental dolaşımdaki ve taşınmadaki kusurlar, besin maddesinin fetüse taşınmasını etkileyerek İUGG ile sonuçlanabilir. Plasental boyut ve fonksiyondaki göreceli azalma İUGG'nin gelişmesine neden olabilir (21). Hayvan deneylerinde plasental kitlenin % 50'ye kadar çıkarıldığında fetal büyümenin bozulabileceği gösterilmiştir. Büyüme geriliği görülen

insan fetüslerinin, normal olarak büyümüş bir fetüse kıyasla yaklaşık% 24 daha küçük bir plasental ağırlığa sahip olduğu belirtilmiştir. Plasental kitle ve fonksiyona ek olarak, maternal-fetal arayüzdeki immünolojik bozukluklar da İUGG ile sonuçlanabilir (46). Plasenta previa gibi anormal implantasyon, fetüsün yetersiz beslenmesine neden olabilir. İUGG'nin diğer yaygın plasental nedenleri arasında plasental dekolman, plasenta akreata, plasental enfarktüs, fetal villöz obliterasyon, sirkumvallat plasenta ve plasental hemanjiyom bulunur. Sınırlı plasental mozaizm, tek umbilikal arter ve velamentöz kordon yerleştirilmesi de büyüme kısıtlamasıyla sonuçlanabilir (47). Koryoanjiyom gibi nadir görülen plasental tümör uteroplasental akışı azaltabilir ve bu da fetal büyümeyi bozabilir.

2.1.4. Tanı

İUGG tanısı koymak için öncelikle yapılması gereken doğru gebelik yaşının hesaplanmasıdır. Fetal büyümeyi değerlendirmek için klinik palpasyon, fundus-pubis mesafe ölçümü ve ultrasonografik biyometri kullanılabilir. Ultrasonografik biyometri fetal büyümeyi değerlendirmek için en güvenilir yöntemdir (48). Geç ikinci ve erken üçüncü trimesterde biyometri için sıklıkla biparyetal çap , baş çevresi,abdomen çevresi ve femur uzunluğu kullanılır. Bu ölçümler kullanılarak tahmini fetal ağırlık hesaplanabilir. Tahmini fetal ağırlıkta yanılma payı %7-10 arasındadır (49). Biyometrik ölçümlerle hesaplanan tahmini fetüs ağırlığının yaşına göre 10 persantil olması durumunda İUGG düşünülür.

İUGG tanısında ilk adım gestasyonel yaşın hesaplanmasıdır. Gestasyon yaşı,son menstual dönemin başlangıcından itibaren doğuma kadar geçen süredeki tamamlanmış hafta olarak kabul edilir. Gestasyonel yaşın hesaplanmasında son adet tarihi veya erken gebelik ultrasonografisi kullanılır. Gebeliğin ilk 13 haftasında eğer ultrasonografi ile tespit edilen gebelik yaşı ile son adet tarihine göre hesaplanan gebelik yaşı arasında 7 günlük fark saptanırsa USG ile hesaplanan yaş kabul edilir. Eğer 14 ve 19 haftalar arasında bu fark 10 günden fazla ise yine USG ile hesaplanan yaş kabul edilir (50).

Gebelik yaşı doğru olarak belirlendikten sonra, tıbbi öykü alınarak risk faktörlerinin belirlenmesi, İUGG'yi tanımlamak için kritik öneme sahiptir. Ayrıntılı bir tıbbi geçmiş, fetal büyümeyi etkileyebilecek maternal sistemik hastalığı tanımlamak için

yararlı olabilir. Hipertansiyon, böbrek hastalığı, vaskülopati ile uzun süredir devam eden pregestasyonel diyabet ve diğer sistemik hastalıklar gibi kötü kontrol edilen anne hastalıkları fetal büyümeyi önemli ölçüde etkileyebilir. Sigara ve yasadışı uyuşturucu kullanımı gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin tanımlanması, önleyici müdahalelerin sağlanmasında faydalı olabilir. Doğum öncesi kontrollerde kilo alımının izlenmesi, annenin beslenmesini belirleyebilir.

Geçmiş öyküsüne ve riske dayalı değerlendirmeye dayalı olarak, CMV, toksoplazma ve HSV için maternal IgG ve IgM serolojisi dâhil olmak üzere bulaşıcı inceleme düşünülmelidir. İUGG teşhisi için USG sonucunu destekleyecek çeşitli tarama teknikleri vardır. Yaygın tarama yöntemleri arasında uterin arter Doppler ve simfizis-fundus mesafesi ölçümü bulunur. Anormal birinci ve ikinci trimester serum taraması değerleri, İUGG ve anormal gebelik sonuçları ile ilişkilendirilebilir. İlk trimesterde, açıklanamayan düşük seviyedeki gebelikle ilişkili plazma proteini A (PAPP-A), yüksek insan koryonik gonadotropin (hCG) değerleri, yüksek serum AFP değerleri ve inhibin A'daki açıklanamayan yükselme veya ikinci trimesterdeki düşük östriol seviyeleri, doğum ağırlığının 10. persentilin altında olması ile ilişkilendirilebilir (51).

Birinci trimesterde kullanılan ikinci bir tarama aracı da uterin arter doppleridir. Anormal ilk trimester uterin arter Doppler İUGG ile ilişkili olabilir. Uterin arter dopplerinde tespit edilen anormal pulsatilite indeksi (PI) ile İUGG arasındaki ilişkinin duyarlılığı ilk trimesterde % 12 olarak bildirilmiştir (52). Muayenede yaygın olarak kullanılan diğer bir basit araç ise prenatal kontrollerde seri olarak izlenebilen simfizis-fundus mesafesi ölçümüdür (fundustan pubik simfize kadar fetal eksen boyunca yapılır) (53). Normal simfizis-fundus mesafesi tanımı, fundal yükseklik ± 2 veya ± 3 cm gestasyonel yaştır. Ancak bu ölçüm gözlemciler arasında farklılıklar içerebilir.

Yüksek riskli gebeliklerde, seri büyüme ultrasonografisi veya abdominal çevre ölçümleri, fetal büyümenin en iyi belirleyicileridir. Ultrason, tahmini fetal ağırlığın hesaplanması için yıllardır kullanılmaktadır. Bipariyetal çap, baş çevresi, femur uzunluğu ve abdominal çevre dahil olmak üzere dört temel ölçüm, standart olarak 14. haftadan başlayarak yapılabilir (54). Tahmini fetal ağırlığın hesaplanması, Hadlock C formülüne ek olarak birkaç farklı formül daha kullanılarak da yapılabilir (55). Anne boyu, kilo, parite, etnik köken, fetal cinsiyet ve gebelik yaşı gibi fizyolojik değişkenlerin fetal

büyümeyi etkilediği bilinmektedir; bu nedenle, çeşitli düzeltilmiş ve özelleştirilmiş büyüme grafiği ve modelleri mevcuttur (56).

Yüksek riskli gebeliklerde ikinci trimesterdeki umbilikal arter (UA) Doppler ultrasonu gebeliğin ilerleyen dönemlerinde İUGG gelişimini tahmin etmek için kullanılabilir (27). Ancak, düşük riskli popülasyonda İUGG taramasında rutin UA dopplerinin faydası kanıtlanmamıştır.

İUGG'nin nedenlerini belirlemek için amniyosentez ve santral villus örnekleme dahil invaziv teknikler mevcuttur. Gebeliğin 24. haftasından önce ultrason ile tanı konulduktan sonra, İUGG'nin nedeninin belirlenemediği durumlarda, karyotip ve enfeksiyöz çalışma için amniyosentez düşünülebilir. Plasental nedenlerden şüpheleniliyorsa, plasental biyopsi plasental mozaizmi değerlendirmek için düşünülebilir (47).

2.2. İLK TRİMESTER TARAMA TESTLERİ

İlk trimester tarama testleri, gebeliğin 10-14. haftaları arasında anneden alınan kan örneğinde “pregnancy associated plasma protein A” (PAPP-A) ve serbest β hCG ölçümünden oluşan testlerdir. Ayrıca bu haftalarda USG ile fetus baş-popo mesafesi (CRL) ölçülerek gebelik haftası belirlenir ve fetal ‘nukal translusens (NT)’ ölçümleri yapılır. Gebelik haftası, anne yaşı ve annenin kromozomal anomalili çocuk doğurup doğurmadığı bilgileri, NT ölçümü, serbest β hCG ve PAPP-A kan düzeyi sonuçları ile birlikte değerlendirilmektedir. Bu değerlendirme sonucunda bir takım kromozomal anomalilerin (trizomi 21, trizomi 18 ve trizomi 13 gibi) görülme riskleri hesaplanmaktadır (57) (58).

2.2.1. Nukal Translusens (NT)

Fetal ense kalınlığı ölçümü, ilk trimester tarama testleri arasında tanıda en çok yardımcı olan parametredir (59-60). Ense kalınlığındaki artış, ense derisinde oluşan ödemin sonucunda oluşmaktadır. Erken dönemde plasentanın tam olarak fonksiyon görememesi ve fetal böbreklerin süzme fonksiyonunu tam olarak yapamaması nedeniyle fetüste sıvı yükünde artış olmaktadır. Artan bu sıvı yükü ödeme neden olmaktadır. Ense kalınlığı, USG ile en kolay gebeliğin 10-13. haftaları arasında ölçülmektedir. Bu

haftaların öncesinde veya sonrasında ölçüm yapmak oldukça zorlaşmaktadır. Ölçümde fetusun boyun bölgesinde omurgalarla deri arasında kalan 1-2 mm kalınlığındaki sıvı dolu boşluğun ölçümü yapılmaktadır. Fetüsün pozisyonu bazen ölçümü yapmayı zorlaştırabilmektedir. Ölçüm sırasında öncelikle fetüsün sagittal kesiti alınır ve CRL ölçümü yapılır. Fetal ense kalınlığı ölçümü ensenin en kalın yeri olan fetal mandibula düzeyinden yapılmalıdır. Bu ölçümde fetüsün derisi ile amniyotik membran net olarak ayrılmalıdır. Birkaç ölçüm yapılarak bunların ortalamasının alınması daha doğru sonuç elde etmeyi sağlayacaktır. En az 3 ölçüm yapılmalıdır ve uygun olmayan değerler ortalama hesabına katılmamalıdır. Ölçümler, sıvıyı çevreleyen doku sınırlarının iç yüzeylerinden yapılmalıdır. Yapılan bir çalışmada trizomi 21 saptanan 25 hastanın %84'ünde NT >3mm, %60'ünde ise NT >4mm üzerinde saptanmıştır (60). Başka bir çalışmada ise 10-13. gebelik haftasında NT ölçümü >3mm olan 1015 hastadan 194 kişide (%19) anormal karyotip tespit etmiş ve bunlardan 101'inde trizomi 21, 51'inde trizomi 18, 13'ünde trizomi 13 ve 14'ünde ise turner sendromu saptamıştır (59). Ense kalınlığının gebelik ilerledikçe arttığı saptanmıştır. Ölçüm için sabit bir değer aralığı olmamakla birlikte yapılan çalışmalarda ense kalınlığı ölçümü 3mm'nin üzerinde olanlarda kromozomal anomali riskinin 10 kat artış gösterdiği ve bu riskin NT ölçümündeki artışa paralel olarak daha da arttığı bildirilmiştir(61-62).

2.2.2. Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A)

“Pregnancy associated plasma protein-A” PAPP-A plasental kaynaklı bir glikoproteindir. PAPP-A'nın hücresele proliferasyon ve diferansiyasyonda kritik rol oynadığı, lokal insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) konsantrasyonunu regüle ederek pek çok fizyolojik ve patolojik olayla ilişkili olduğu yapılan hücre kültürü ve hayvan deneyi çalışmalarında gösterilmiştir (63). PAPP-A'nın ilk tespit edildiği yıllarda sadece gebe kadınların plasentasından sentezlendiği kabul edilmiştir. Günümüzde sadece plasentadan sentezlenmediği; aynı zamanda uterus, endometrium ve miyometriumda, over dokusunda, tuba uterinada, osteoblast ve fibroblastlarda, damarın endotel ve düz kas hücrelerinde, böbrekte, kalın bağırsakta da sentezlendiği bilinmektedir (64). PAPP-A'nın IGF bağımlı insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-4 (IGFBP-4) spesifik proteaz olduğu ve IGF-1 ve 2 ile ilgili birçok fizyopatolojik olayla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (63). IGF'lerin gebeliklerde desidua trofoblastik invazyonunun regülasyonunda

önemli bir rol oynadığı ve Serbest IGF salınımindaki bozuklukların kötü plasental perfüzyona sebep olarak fetal büyümeyi kötü yönde etkileyebileceği düşünülmektedir(65-66).

Gebelikte PAPP-A'nın asıl sentez yeri plasentadır. Sinsityotrofoblastlardan salgılanır ve ovulasyondan otuz üç gün sonra maternal kanda ölçülebilir. Gebelik süresinde ölçülen değeri sürekli artar ve en yüksek değere termde ulaşır. Normal bir gebelikte trofoblastlar desidual invazyon yaparlar ve küçük müsküler maternal spiral arterleri daha büyük ve elastik hale getirerek kan akımını artırırlar. Bu mekanizmada IGF moleküllerinin etkisi mevcut olup PAPP-A bu IGF moleküllerinin oluşmasında rol oynamaktadır (67).

Serbest IGF moleküllerinin oluşmasında meydana gelen bir eksiklik sonucunda yetersiz plasental perfüzyon ve bunun yol açtığı gebelik komplikasyonları meydana gelebilir (58) (67). İUGG ve SGA ile PAPP-A arasındaki ilişki olduğu bilinmektedir. PAPP-A'nın fetal gelişme ile bağlantısı IGF sistemindeki aktivitesine dayanmaktadır.

IGF'ler aktif ya da bağlı olmayan formlarında sinyalleri aktive ederler. Ancak genellikle dolaşımda bağlı formda bulunmaktadırlar. PAPP-A, IGFBP4 için proteaz rolü oynamaktadır. Bu etkisi sayesinde IGF'ler dolaşımda serbest kalarak mitojenik sinyalleri oluşturabilmektedirler (63). PAPP-A'nın yüksek konsantrasyonları gelişmede rol oynayan IGF'nin aktivitesini arttırmaktadır. Düşük konsantrasyondaki PAPP-A molekülleri ise bunun aksine IGF'nin bağlı olarak bulunan formunu arttırmaktadır (68). PAPP-A düşüklüğü ile gelişme bozuklukları arasındaki anlamlı ilişkinin sebebi bu şekilde açıklanmaktadır.

PAPP-A'nın gebelikte oluşan immunsupresyonda da rol oynadığı saptanmıştır. Gebeliğin 10-13. haftaları arasında PAPP-A düzeyinin Down sendromlu hastalarda %60 daha az olduğu saptanmıştır. PAPP-A düzeyinin trizomi 18,13, turner sendromu ve triploidilerde azalmış, seks kromozom anomalilerinde ise normale yakın düzeylerde olduğu bildirilmiştir(69-70).

2.2.3. β -hCG

hCG trofoblastlardan salgılanan molekül ağırlığı 39 kDa olan glikoprotein yapıda bir hormondur. hCG beta alt ünitesi ve alfa alt ünitesinin birleşmesinden meydana gelen dimer yapıda bir moleküldür. Beta-alt ünitesi hCG molekülüne özgündür. hCG'nin molekül ağırlığının %25-40'ını karbonhidrat yan zincirleri oluşturur (71). Beta alt ünitesinin özgünlüğünü moleküler ve karbonhidrat farklılıkları sağlamaktadır. Beta alt ünitesinin karboksil ucunda özgün bir kuyruk yapısı vardır. Bu bölgede bulunan 4 adet glikozilasyon bölgesi hCG'nin yarı ömrünün daha uzun olmasından ve dolaşımında LH'dan daha fazla glikozillenmesinden sorumludur (72). hCG'nin dolaşımında birkaç farklı formu vardır. Bu formların bir kısmı hücreler tarafından sentezlenirken bir kısmı da diğer moleküllerin parçalanmasıyla oluşur. En sık görülen iki form hiperglikoze hCG ve regüler hCG'dir. Bu iki form hücreler tarafından sentezlenir. Fruktoz, galaktoz, mannoz, galaktozamin, glukozamin ve sialik asit, hCG'nin glikoprotein yapısında bulunan karbonhidratlardır (72).

hCG'nin en önemli kaynağı trofoblast hücreleridir. Pituitar bezden ve nontrofoblastik malignitelerde de çok az miktarlarda salgılanmaktadır. hCG seviyesinde trofoblastik malignitelerde artış beklenirken nontrofoblastik malignitelerde de az miktarda artış görülebilir. hCG tüm insan dokuları tarafından sentezlenebilir de esas olarak plasentada bulunan sinsityotrofoblastlardan salgınır. Sinsityotrofoblastların birçok görevi mevcut olmakla birlikte plasental progesteron üretimi başlayıncaya kadar korpus luteumdan progesteron üretimini sağlayan regüler hCG'yi sentezlerler. Regüler hCG aynı zamanda myometrial spiral arter anjiogenezinde de rol oynamaktadır(73-74). Hiperglikoze hCG formu da sinsityotrofoblastlar tarafından sentezlenmekte olup postkonsepsiyonel ilk 2 hafta içerisinde, yani implantasyon oluşmakta iken sentezlenen temel hCG formudur (75). Hiperglikoze hCG formu trofoblastların uterin duvar içerisine intersitisyel invazyon yapmasında ve spiral arterlere endovasküler invazyon yaparak, yüksek akımlı düşük dirençli damarlar oluşturmada rol oynamaktadır (76).

hCG maternal kanda en erken, LH pikinden sonraki 8. günde saptanır. Normal gebelikte serum konsantrasyonunda 48 saatte bir %66 oranında artar. Artışın bu şekilde olmaması bize gebeliğin anormal seyrettiğini veya ektopik gebelik olabileceğini düşündürür. hCG düzeyi yaklaşık 8-10. gebelik haftasında pik yapar. Onuncu gebelik

haftasından sonra azalmaya başlar. Yirminci gebelik haftasında en düşük düzeye iner, doğum sonrası 21-24. günlerde sıfırlanır. Sirkülasyondaki hCG'nin büyük kısmı karaciğer tarafından elimine edilir. %20'lik bir kısmı ise böbrekler tarafından atılır. Anne serumunda hem hCG, hem serbest hCG subünitleri, hem de hCG fragmanları tespit edilebilmektedir. β -hCG'nin sadece %1'den azı serbest formda bulunmaktadır. Böbreklerde metabolize olan β -hCG'nin son yıkım ürünü β cor hCG'dir. hCG yerine serbest β subünitinin ölçümü daha uygun ve ucuz bir yöntem olduğundan tercih edilmektedir.

Birinci trimesterde düşük serbest β hCG değerlerinin olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Anne serumu serbest β -hCG düzeyi trizomi 13 ve 18'de azalmaktadır. İlk ve ikinci trimesterde serbest β -hCG'nin anne serum konsantrasyonları trizomi 21'li fetuslarda kromozomal olarak normal fetuslarla kıyaslandığında daha yüksektir. Serbest β -hCG değeri 95 persentil ve üzeri olduğunda 24 hafta üzerinde fetal kayıp ile ilişkili bulunmuştur. İlk trimesterde hCG düşüklüğü ise spontan düşük ile ilişkili bulunmuştur. Tekrarlayan düşükler ve açıklanamayan infertilite olgularında β -hCG gen transkripsiyonunda mutasyonlar saptanmıştır (77).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.2.2016 - 30.7.2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesinde doğum yapan gebeler geriye dönük olarak tarandı. . Kırkegaard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçları referans alındığında yapılan Power analizinde %95 güç ve $p<0,05$ anlamlılık düzeyi için örneklem büyüklüğü en az 659 olarak hesaplandı (78). İntrauterin gelişme geriliği tanısı alan 659 gebe çalışma grubu olarak ve fetal gelişmenin normal olduğu 659 gebe kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Tez konusu 17/06/2020 tarihli ve 2020/75 sayılı Etlik Zübeyde Hanım Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından kabul edildi.

İntrauterin gelişme geriliği, fetusun tahmini ağırlığının gestasyonel haftasına göre olması gerekenden daha küçük olarak 10 persentilin altında seyretmesi olarak kabul edildi.

Gebelerin gebelik haftası son adet tarihine göre, son adet tarihini bilmeyenlerde ise erken hafta ultrasonografilerindeki baş-popo (CRL) mesafesine göre hesaplandı. CRL boyutu 45-84 mm arasında olan gebelere ilk trimester tarama testi önerildi ve kabul edenlere kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından ultrasonografi yapılmakdı ve hastalardan eş zamanlı kan örnekleri alındı. Tarama testi olarak, NT değeri; fetüsün nötral longitudinal CRL ölçüm pozisyonunda iken ense saydamlığı milimetre cinsinden ölçülerek hesaplandı. Aynı gün anneden alınan venöz kan örneğinde PAPP-A ve serbest β hCG çalışıldı. Bu ölçümlerin yaş, kilo ve gebelik haftasına göre düzeltilmiş MoM değerleri otomasyon sistemi tarafından hesaplandı (Siemens İmmulite 2000xpi Prisca Programı).

Çalışmaya, birinci trimester tarama sonuçlarına ulaşılabilen, ultrasonografide fetusta belirgin anomali saptanmamış, tekil gebeliği olan ve hastanemizde doğum yapmış 18-45 yaş arası gebeler dahil edildi. Bu gebelerden intrauterin gelişme geriliği olanlar çalışma grubuna, olmayanlar kontrol grubuna dâhil edildi.

Yaşı 18'den küçük 45'den büyük gebeler, çoğul gebelikler, anöploidi, nöral tüp defekti ve fetal anomalili fetusa sahip birinci trimester test sonuçlarını etkileyecek gebelikler, Diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, endokrin hastalıklar

(hipotroidi, hipertroidi, adrenal yetmezlik), otoimmün ve vasküler hastalıklar (sistemik lupus eritematozis, Behçet hastalığı, vaskülit), siyanotik kalp hastalığı, akciğer hastalığı, orak hücreli anemi ve anti-fosfolipid antikor sendromu gibi kronik hastalık tanısı olan gebeler, gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diabetes mellitus ve preeklampsi gibi gebeliğin devam ve yenidoğan iyilik halini etkileyen gebelik komplikasyonları olan gebeler ve birinci trimester tarama test sonuçlarına ulaşamayan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen gebeler, yaş, VKİ (kg/m^2), gravide, parite, abort, yaşayan çocuk sayısı, bebek cinsiyeti, doğum şekli, doğum ağırlığı, doğum haftası gibi demografik bilgilerin yanı sıra birinci trimester tarama testleri olan PAPP-A, serbest βhCG , NT değerleri ve bunların MoM değerleri açısından percentil değerlerine ve testin yapıldığı gebelik haftalarına göre ayrılarak karşılaştırıldı.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS (statistic package for social sciences, Chicago, IL, USA) 22.0 paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart ve ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde olarak gösterildi. Shapiro Wilk testiyle sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı değerlendirildi. Parametrik koşulların sağlanmadığı durumlarda sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Logistik regresyon analizi ile birinci trimester tarama testlerinin İUGG ile olan ilişkisi incelendi. ROC analizinde bu test sonuçlarının İUGG için tanısal değerinin olup olmadığı ve kesme değerleri incelendi. $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi

4. BULGULAR

Çalışmaya dosyasından verilerine ulaşılan 1318 gebe dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen gebelerin 659'u IUGG tanısı almış gebeler, 659'u ise IUGG tanısı olmayan kontrol grubundaki gebelerdi. IUGG grubundaki gebelerin ortanca yaşı 26, kontrol grubundaki gebelerin ortanca yaşı 26 idi (p=0,206). VKİ, IUGG grubunda $27,70 \pm 3,66 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunda $28,12 \pm 3,77 \text{ kg/m}^2$ idi (p=0,047). IUGG tanısı alan gebeler ile kontrol grubundaki gebelerin gravida, parite, abort ve yaşayan çocuk sayıları benzerdi (p>0,05). IUGG grubunda olan gebelerde doğum %45,8 oranında normal vajinal yolla, %54,2 oranında sezaryen ile doğum şeklinde iken kontrol grubunda %61,8 oranında normal vajinal yolla, %38,2 oranında sezaryen ile doğum şeklindeydi. Kontrol grubunda normal vajinal yolla doğum oranı IUGG tanısı olan gebelerden anlamlı olarak daha yüksekti. Doğum ağırlığı IUGG grubunda ortanca 2420 gr, kontrol grubunda 3552 gr idi (p<0,001). IUGG bebeklerin %55,7 si kız, kontrol grubundaki bebeklerin ise %54,2'si erkek bebektir (p<0,001) (Tablo 1).

Tablo1: Demografik veriler

	IUGG(n=659)	KONTROL GRUBU(n=659)	P
Anne Yaşı(yıl)	26(18-43)	26(18-42)	*0,206
VKİ(kg/m ²)	27,70±3,66	28,12±3,77	*0,047
Gravida	2(1-6)	2(1-7)	*0,575
Parite	1(0-5)	1(0-6)	*0,520
Abort	1(0-5)	1(0-4)	*0,821
Yaşayan çocuk	1(0-5)	1(0-6)	*0,516
Doğumdaki Gebelik Haftası	37(29-41)	38(37-41)	*<0,001
Doğum Şekli			
• Normal spontan vajinal doğum	302(%45,8)	407(%61,8)	**<0,001
• Sezaryen ile doğum	357(%54,2)	252(%38,2)	
Bebegin Doğum Kilosu(gr)	2420(800-2990)	3552(3040-4420)	**<0,001
Bebek Cinsiyeti			
• Erkek	292(%44,3)	357(%54,2)	*<0,001
• Kız	367(%55,7)	302(%45,8)	

IUGG: İntra Uterin Gelişme Geriliği, VKİ: Vücut Kitle İndeksi. Veriler ortanca(en küçük-en büyük) ve sayı(%) olarak gösterilmiştir.

*Chi Square Test

** Mann Whitney U Test

Ortalama Serbest β hCG değeri IUGG grubunda $46,53 \pm 36,28$ ng/ml, kontrol grubunda $41,24 \pm 34,26$ ng/ml idi ($p=0,006$). Serbest β hCG (MoM) değeri kontrol grubunda ortalama $1,13 \pm 0,85$, IUGG grubunda ortalama $1,28 \pm 0,97$ idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$). PAPP-A değeri IUGG grubunda ortalama $2,89 \pm 2,47$ mIU/ml, kontrol grubunda ise $3,38 \pm 2,57$ idi. PAPP-A değeri IUGG grubunda anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). IUGG grubunda ortalama PAPP-A (MoM) değeri $1,02 \pm 0,90$, kontrol grubunda $1,17 \pm 0,69$ idi. PAPP-A (MoM) değeri kontrol grubuna göre IUGG grubunda anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). IUGG grubunda, Nukal Translusens ortalama değeri $1,16 \pm 0,38$ mm, Nukal Translusens (MoM) ortalama değeri $0,75 \pm 0,24$ idi. Kontrol grubunda, Nukal Translusens ortalama değeri $1,23 \pm 0,36$ mm, Nukal Translusens (MoM) ortalama değeri $0,78 \pm 0,21$ idi. Nukal Translusens ölçümleri IUGG grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$) (Tablo 2).

Tablo 2: Serbest β hCG, PAPP-A ve Nukal Translusens değerlerinin karşılaştırılması

	KONTROL GRUBU(n=659)					IUGG(n=659)					*p
	Ortalama	SS	Ortanca	% 25 Percentil	% 75 Percentil	Ortalama	SS	Ortanca	% 25 Percentil	% 75 Percentil	
Serbest β hCG (ng/ml)	41,24	34,26	33,40	21,50	50,40	46,53	36,28	35,60	23,80	56,10	0,006
Serbest β hCG (MoM)	1,13	0,85	0,91	0,62	1,40	1,28	0,97	1,00	0,66	1,57	0,004
PAPP-A (mIU/ml)	3,38	2,57	2,65	1,69	4,32	2,89	2,47	2,170	1,41	3,76	<0,001
PAPP-A (MoM)	1,17	0,69	1,00	0,70	1,47	1,02	0,90	0,80	0,56	1,24	<0,001
Nukal Translusens (mm)	1,23	0,36	1,20	1,00	1,40	1,16	0,38	1,10	0,90	1,30	<0,001
Nukal Translusens (MoM)	0,78	0,21	0,75	0,64	0,88	0,75	0,24	0,71	0,60	0,84	<0,001

IUGG: İnter Uterin Gelişme Geriliği, PAPP-A: Pregnancy associated plasma protein A, SS: Standart sapma

*Mann Whitney U Test

Yapılan regresyon analizinde yüksek Serbest β hCG ve Serbest β hCG (MoM) değerleri ile IUGG arasında ilişki saptandı (OR: 1,004-p=0,008, OR:1,215- p=0,002). PAPP-A ve PAPP-A (MoM) dūřuk değerlerinin IUGG ile ilişkili olduğu bulundu (OR: 0,922-p=0,001, OR: 0,770-p=0,001). Nukal Translusens ölçümleri ile IUGG arasındaki ilişkide anlamlı bulundu (p<0,05) (Tablo 3).

Tablo 3: Free B-hCG, PAPP-A ve Nukal Translusens değerlerinin IUGG ile ilişkisi

	OR	%95 CI	*p
Serbest β hCG (ng/ml)	1,004	1,001-1008	0,008
Serbest β hCG (MoM)	1,215	1,071-1,378	0,002
PAPP-A (mIU/ml)	0,922	0,881-0,966	0,001
PAPP-A (MoM)	0,770	0,658-0,901	0,001
Nukal Translusens ölçümü (mm)	0,577	0,423-0,787	0,001
Nukal Translusens ölçümü (MoM)	0,538	0,327-0,886	0,019

OR: Odds oranı, IUGG: İnter Uterin Gelişme Geriliği, PAPP-A: Pregnancy associated plasma protein A

*Logistik Regresyon Analizi

Tarama testleri yapıldığı zamana göre 11,12, ve 13. hafta içerisinde yapılanlar olarak üç gruba ayrıldı. On birinci haftada ölçülen PAPP-A ve PAPP-A (MoM) değerleri IUGG olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha dūřüktü (p=0,005 ve <0,001). On birinci haftada ölçülen Serbest β hCG, Serbest β hCG (MoM), Nukal Translusens ve Nukal Translusens (MoM) değerleri IUGG grubu ve Kontrol grubunda benzerdi (p>0,05) (Tablo 4). PAPP-A ve PAPP-A (MoM) değerleri 12. haftada IUGG grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha dūřüktü (p=0,014 ve p=0,006). Serbest β hCG'nin 12. Haftada ölçülen değerlerinde IUGG grubu ve Kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,083). Serbest β hCG (MoM) değeri 12.haftada IUGG grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,040). On ikinci haftada ölçülen Nukal Translusens değeri IUGG grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha dūřüktü (p=0,001). Nukal Translusens (MoM)'un 12. haftada ölçülen değerleri karşılaştırıldığında IUGG grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha dūřük olduğu bulundu (p=0,002) (Tablo 5). On üçüncü haftada ölçülen PAPP-A ve PAPP-A (MoM) değerleri

IUGG grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,001$ ve $p<0,001$). Serbest β hCG, Serbest β hCG (MoM) değerlerinin 13. Hafta ölçümleri IUGG grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Nükal Translusens ve Nükal Translusens (MoM) değerleri ölçümleri anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,012$ ve $p=0,016$)(Tablo 6).

Tablo 4: 11. Haftada ölçülen Serbest β hCG, PAPP-A ve Nükal Translusens değerlerinin karşılaştırılması

	IUGG(n=228)	KONTROL GRUBU(n=189)	*p
PAPP-A (mIU/ml)	1,63(1,63-13,60)	2,05(0,53-7,79)	0,005
PAPP-A (MoM)	0,81(0,10-5,65)	1(0,10-4,76)	<0,001
Serbest β hCG (ng/ml)	40,30(7,60-299)	40,20(7,83-431)	0,914
Serbest β hCG (MoM)	0,99(0,21-6,66)	0,97(0,21-9,09)	0,672
Nükal Translusens (mm)	1,20(0,3-3,20)	1(0,5-3,20)	0,117
Nükal Translusens (MoM)	0,71(0,34-2,49)	0,76(0,35-2,20)	0,118

IUGG: İnter Uterin Gelişme Geriliği, PAPP-A: Pregnancy associated plasma protein. Veriler ortanca(en küçük-en büyük) olarak gösterilmiştir

* Mann Whitney U Test

Tablo 5: 12. Haftada ölçülen Serbest β hCG, PAPP-A ve Nükal Translusens değerlerinin karşılaştırılması

	IUGG(n=300)	KONTROL GRUBU(n=330)	*p
PAPP-A (mIU/ml)	2,24(0,29-13,30)	2,59(0,39-12,90)	0,014
PAPP-A (MoM)	0,80(0,09-11,55)	0,95(0,10-4,75)	0,006
Serbest β hCG (ng/ml)	34,00(2,00-175)	31,60(1,00-220,50)	0,083
Serbest β hCG (MoM)	0,97(0,17-4,62)	0,90(0,21-6,52)	0,040
Nükal Translusens (mm)	1,10(0,60-3,60)	1,20(0,5-2,80)	0,001
Nükal Translusens (MoM)	0,72(0,37-2,37)	0,76(0,31-1,87)	0,002

IUGG: İnter Uterin Gelişme Geriliği, PAPP-A: Pregnancy associated plasma protein. Veriler ortanca(en küçük-en büyük) olarak gösterilmiştir

* Mann Whitney U Test

Tablo 6: 13. Haftada ölçülen Serbest β hCG, PAPP-A ve Nukal Translusens değerlerinin karşılaştırılması

	IUGG(n=131)	KONTROL GRUBU(n=140)	*p
PAPP-A (mIU/ml)	3,32(0,83-29,10)	4,35(0,66-24,40)	0,001
PAPP-A (MoM)	0,80(0,24-12,49)	1,06(0,22-4,76)	<0,001
Serbest β hCG (ng/ml)	37,10(8,97-307,50)	27,10(6,19-163)	0,004
Serbest β hCG (MoM)	1,21(0,30-10,23)	0,89(0,24-5,18)	0,010
Nukal Translusens (mm)	1,20(0,50-5,00)	1,30(0,70-2,60)	0,012
Nukal Translusens (MoM)	0,69(0,25-2,57)	0,74(0,36-1,45)	0,016

IUGG: İnter Uterin Gelişme Geriliği, PAPP-A: Pregnancy associated plasma protein. Veriler ortanca(en küçük-en büyük) olarak gösterilmiştir

* Mann Whitney U Test

IUGG grubu bebeklerin ağırlığı 3 persentilden küçük olanlar ve 3-10 persentil arasında olanlar olarak iki gruba ayrıldı. 461 bebek 3 persentil ve altındaydı. 198'i ise 3-10 persentil arasındaydı. PAPP-A, PAPP-A (MoM), Nukal Translusens ve Nukal Translusens (MoM) değerleri 3 persentil altındaki IUGG grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşüktü($p<0,001$). Serbest β hCG ve Serbest β hCG (MoM) değerleri ise 3 persentil altındaki IUGG grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti($p=0,003$ ve $p=0,005$) (Tablo 7). Benzer şekilde 3-10 persentil altındaki IUGG grubunda PAPP-A, PAPP-A (MoM), Nukal Translusens ve Nukal Translusens (MoM) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). 3 ile 10 persentil arasındaki IUGG grubu ile kontrol grubu arasında Serbest β hCG ve Serbest β hCG (MoM) değerleri ise benzerdi ($p=0,290$ ve $p=0,089$) (Tablo 8).

Tablo 7: Üç persentil ve altında IUGG tanısı olan gebeler ile Kontrol grubunun Serbest β hCG, PAPP-A ve Nukal Translusens değerlerinin karşılaştırılması

	IUGG(n=461)	KONTROL GRUBU (n=659)	*p
PAPP-A (mIU/ml)	2,12(1,63-29,10)	2,65(0,39-24,40)	<0,001
PAPP-A (MoM)	0,78(0,09-5,94)	1(0,10-4,76)	<0,001
Serbest β hCG (ng/ml)	36,80(5,83-307,5)	33,40(1-431)	0,003
Serbest β hCG (MoM)	1,00(0,17-10,23)	0,91(0,21-9,09)	0,005
Nukal Translusens (mm)	1,1(0,50-5,00)	1,20(0,50-3,20)	<0,001
Nukal Translusens (MoM)	0,71(0,25-2,57)	0,75(0,31-2,20)	<0,001

IUGG: İnter Uterin Gelişme Geriliği, PAPP-A: Pregnancy associated plasma protein. Veriler ortanca(en küçük-en büyük) olarak gösterilmiştir

* Mann Whitney U Test

Tablo 8: 3-10 persentil arasındaki IUGG tanısı olan gebeler ile Kontrol grubunun Serbest β hCG, PAPP-A ve Nukal Translusens değerlerinin karşılaştırılması

	IUGG(n=198)	KONTROL GRUBU (n=659)	*p
PAPP-A (mIU/ml)	1,3(0,90-17,6)	2,65(0,397-24,4)	0,005
PAPP-A (MoM)	0,85(0,24-12,49)	1(0,1-4,76)	0,004
Serbest β hCG (ng/ml)	34,5(2,0-198,0)	33,4(1-431)	0,290
Serbest β hCG (MoM)	1,0(0,24-4,89)	0,91(0,21-9,09)	0,089
Nukal Translusens (mm)	1,1(0,60-2,23)	1,2(0,5-3,30)	0,023
Nukal Translusens (MoM)	0,73(0,41-1,50)	0,74(0,31-2,2)	0,029

IUGG: İnter Uterin Gelişme Geriliği, PAPP-A: Pregnancy associated plasma protein. Veriler ortanca(en küçük-en büyük) olarak gösterilmiştir

* Mann Whitney U Test

1318 gebeye ait Serbest β hCG, PAPP-A ve Nukal Translusens MoM değerlerinin 1,3,5,10,50,90 ve 95 persentillere karşılık gelen değerleri Tablo 9’da görülmektedir. PAPP-A 3,5,10 ve 50 persentillerde IUGG grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla gebe varken bu oran 90 ve 95 persentillerde benzerdi (Tablo 10). Serbest β hCG (MoM)’ye ait tüm persentillerde IUGG ve kontrol grubundaki gebe sayısı arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 11). Nukal Translusens MoM persentil derğerlerine göre gebeler dağıtıldığında IUGG grubu ile kontrol grubu arasında sadece 10 ve 50 persentillerde anlamlı fark saptandı ($p=0,017$ ve $p=0,019$) (Tablo 12).

Tablo 9: Serbest β hCG, PAPP-A ve Nukal Translusens MoM değerlerinin karşılık geldiği persentiller

Persentil	PAPP-A (MoM)	Serbest β hCG (MoM)	Nukal Translusens (MoM)
1	0,24	0,26	0,39
3	0,31	0,31	0,47
5	0,36	0,32	0,49
10	0,45	0,38	0,54
50	0,95	0,99	0,75
90	1,87	2,07	0,99
95	2,16	2,58	1,08

PAPP-A: Pregnancy associated plasma protein.

Tablo 10: PAPP-A (MoM) Persentillerine karşılık gelen gebe sayılarının karşılaştırılması

Persentil	IUGG (n=659)	KONTROL GRUBU(n=659)	* p
<0,24 MoM (1 persentil)	10	5	0,197
<0,31 MoM (3 persentil)	35	12	0,001
<0,36 MoM (5 persentil)	54	22	<0,001
<0,45 MoM (10 persentil)	93	49	<0,001
<0,95 MoM (50 persentil)	400	333	<0,001
<1,87 MoM (90 persentil)	601	570	0,365
>2,16 MoM (95 persentil)	31	56	0,006

PAPP-A: Pregnancy associated plasma protein, IUGG: İnter Uterin Gelişme Geriliği. Veriler sayı olarak gsterilmiştir

* Chi Square Test

Tablo 11: Serbest β hCG (MoM) Persentillerine karşılık gelen gebe sayılarının karşılaştırılması

Persentil	IUGG (n=659)	KONTROL GRUBU(n=659)	* p
<0,26 MoM (1 persentil)	7	9	0,617
<0,31 MoM (3 persentil)	14	23	0,139
<0,32 MoM (5 persentil)	17	27	0,132
<0,38 MoM (10 persentil)	38	41	0,736
<0,99 MoM (50 persentil)	327	374	0,076
<2,07 MoM (90 persentil)	563	610	0,170
>2,58 MoM (95 persentil)	54	32	0,014

PAPP-A: Pregnancy associated plasma protein, IUGG: İnter Uterin Gelişme Geriliği. Veriler sayı olarak gösterilmiştir

* Chi Square Test

Tablo 12: Nukal Translusens (MoM) Persentillerine karşılık gelen gebe sayılarının karşılaştırılması

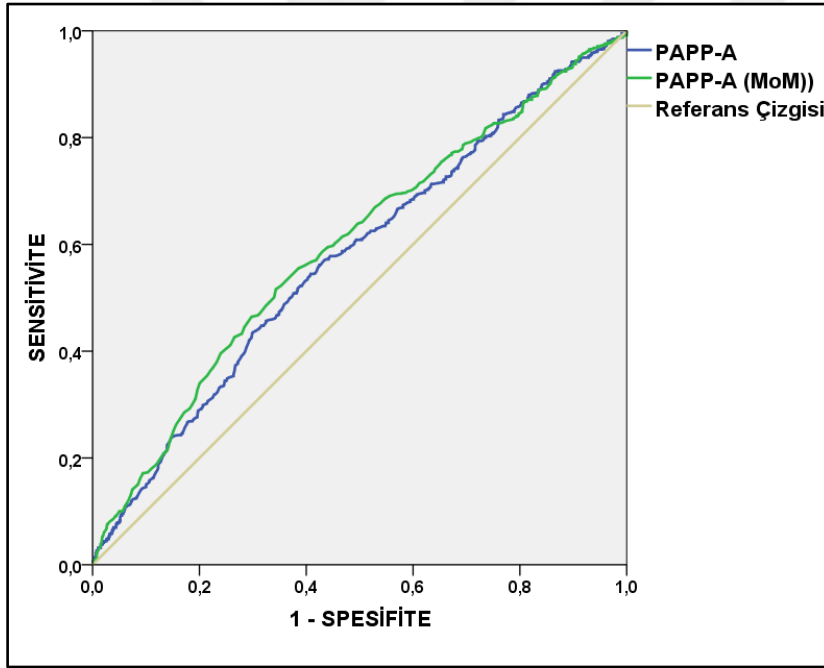
Persentil	IUGG (n=659)	KONTROL GRUBU(n=659)	* p
<0,39 MoM (1 persentil)	6	9	0,439
<0,47 MoM (3 persentil)	27	21	0,386
<0,49 MoM (5 persentil)	42	28	0,094
<0,54 MoM (10 persentil)	94	64	0,017
<0,75 MoM (50 persentil)	394	331	0,019
<0,99 MoM (90 persentil)	595	581	0,683
>1,08 MoM (95 persentil)	42	44	0,823

PAPP-A: Pregnancy associated plasma protein, IUGG: İnter Uterin Gelişme Geriliği. Veriler sayı olarak gösterilmiştir

* Chi Square Test

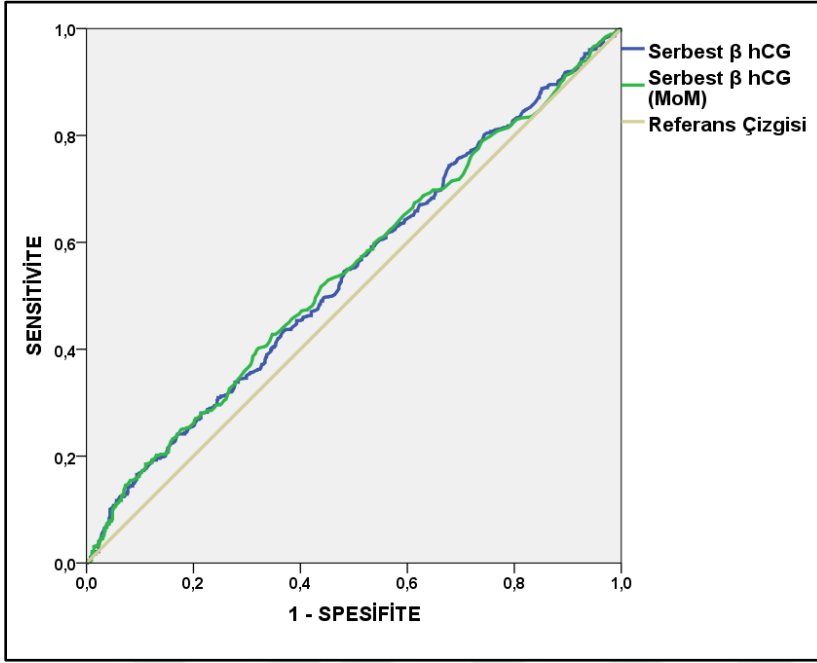
ROC analizi ile Serbest β hCG, PAPP-A ve nukal translusens değerlerinin IUGG gelişmesini öngörmedeki tanısal değeri incelendi. Serbest β hCG, PAPP-A ve Nukal Translusens ve Serbest β hCG (MoM), PAPP-A (MoM) ve Nukal Translusens (MoM) değerlerinin IUGG öngörmede anlamlı birer test olduğu ancak tanısal değerlerinin zayıf

olduğu sonucuna ulaşıldı. Şekil 1’de PAPP-A ve PAPP-A (MoM) değerlerine ait ROC eğrisi görülmektedir. PAPP-A için AUC 0,576, sensitivite %57,1, spesifite %56,6 bulundu ($p<0,001$). PAPP-A (MoM) için AUC 0,597 sensitivite %51,5, spesifite %65,7 bulundu ($p<0,001$) (Tablo 13). Şekil 2’de Serbest β hCG ve Serbest β hCG (MoM) ait ROC eğrisi görülmektedir. Serbest β hCG’nin IUGG n görmedeki sensitivitesi %24,1, spesifitesi %83,0 olarak bulundu (AUC= 0,544, $p=0,006$). Serbest β hCG (MoM)’nin IUGG n görmedeki sensitivitesi %42,8, spesifitesi %65,3 olarak bulundu (AUC= 0,546, $p=0,004$). Nukal Translusens ve Nukal Translusens (MoM)’un sensitiviteleri sırasıyla %53,7 ve %54,0, spesifiteleri sırasıyla %58,4 ve %57,2 olarak bulundu ($p<0,001$) (Tablo 13). Şekil 3’te Nukal Translusens ve Nukal Translusens (MoM) değerlerine ait ROC eğrisi görülmektedir.

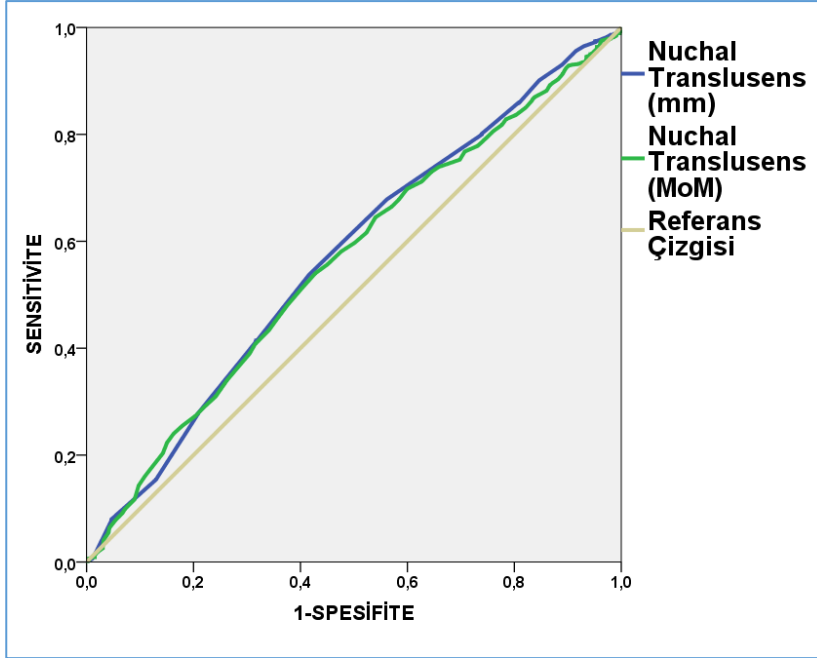


Şekil 1: PAPP-A ve PAPP-A (MoM) değerlerine ait ROC eğrisi

PAPP-A için AUC=0,576($p<0,001$), PAPP-A (MoM) için AUC=0,597 ($p<0,001$)



Şekil 2: Serbest β hCG ve Serbest β hCG (MoM) değerlerine ait ROC eğrisi
 Serbest β hCG için $AUC=0,544(p=0,006)$, Serbest β hCG (MoM) için $AUC=0,546 (p=0,004)$



Şekil 3: Nuchal Translusens ve Nuchal Translusens (MoM) değerlerine ait ROC eğrisi
 Nuchal Translusens için $AUC=0,570(p<0,001)$, Nuchal Translusens (MoM) için $AUC=0,562 (p<0,001)$.

Tablo 13: Serbest β hCG, PAPP-A ve Nukal Translusens değerleri ait ROC analizi sonuçları

	Kesme Değeri	AUC	S.E	% 95 güven aralığı		Sensitivite	Spesifite	*p
				Alt Sınır	st Sınır			
Serbest β hCG (ng/ml)	>57,8	0,544	0,016	0,513	0,575	%24,1	%83,0	0,006
Serbest β hCG (MoM)	>1,15	0,546	0,016	0,515	0,577	%42,8	%65,3	0,004
PAPP-A (mIU/ml)	<2,43	0,576	0,016	0,545	0,607	%57,1	%56,6	<0,001
PAPP-A (MoM)	<0,81	0,597	0,016	0,567	0,628	%51,5	%65,7	<0,001
Nukal Translusens	<1,15	0,570	0,016	0,539	0,601	%53,7	%58,4	<0,001
Nukal Translusens (MoM)	<0,72	0,562	0,016	0,531	0,593	%54,0	%57,2	<0,001

AUC: Eğri altında kalan alan, PAPP-A: Pregnancy associated plasma protein, S.E: Standart hata

* ROC analizi

5. TARTIŞMA

Gebeliğin ilk trimesterinde ölçülen fetal nukal translusensi kalınlığı, maternal serum PAPP-A ve β -hCG değerlerinin kombinasyonu, kromozomal anormalliklerin taranması için etkili bir yöntemdir (11). Birkaç büyük çalışmada, erken gebelikte maternal dolaşımında bulunan ve birinci trimester tarama testi belirteçleri olan fetoplazental kaynaklı PAPP-A ve trofoblast kaynaklı free β -hCG düşüklüğü ile düşük doğum ağırlığı ve gebelik komplikasyonları arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir(12-14). Az sayıda çalışmada ise bu testlerin IUGG olan gebelerin önceden belirlenmesinde kullanılabilecek bir tetkik olup olmadıkları araştırılmıştır. Ancak bu çalışmalarda çelişkili sonuçlar dikkati çekmektedir. Morssink ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doğum ağırlığı gebelik yaşına göre 5. persentilin altında olan 73 bebek ile doğum ağırlığı normal sınırlarda olan 87 bebeğe ait ilk trimester PAPP-A ve Serbest β hCG düzeyleri karşılaştırılmış ve İlk trimester maternal serum PAPP-A ve β -hCG değerlerinin kötü gebelik sonuçlarıyla, IUGG ve preterm doğumla ilişkisinin olmadığını saptamışlardır (15). Bununla birlikte, Smith ve arkadaşları tarafından 8839 gebe üzerinde yapılan, çok merkezli bir çalışma, 5. Persentil altındaki PAPP-A seviyeleri ile intrauterin büyüme geriliği, erken doğum, preeklampsi ve ölü doğum arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda, 5. Persentil altında serbest β -hCG seviyeleri, intrauterin büyüme geriliği ile ilişkilendirilmiş, ancak diğer gebelik komplikasyonları ile arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (16). Bizim çalışmamızda düşük PAPP-A ve NT değerleri ile yüksek Serbest β hCG değerlerinin IUGG ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

PAPP-A, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) bağlayıcı proteinin bir proteazıdır (63). Bu nedenle, düşük seviyelerde PAPP-A, daha yüksek seviyelerde IGF bağlayıcı protein ve dolayısıyla daha düşük seviyelerde serbest IGF ile ilişkilidir. IGF'ler, trofoblastlarda glikoz ve amino asit alımını kontrol ederek fetal büyümenin düzenlenmesinde rol oynar. Ayrıca, desidua'nın trofoblast istilasının otokrin ve parakrin kontrolünde önemli bir rol oynadıkları düşünülmektedir (16) (79). Bu durum, biyolojik açıdan bakıldığında, ilk trimesterde yetersiz trofoblastik invazyonla ilişkili obstetrik koşulların (spontan fetal kayıp, düşük doğum ağırlığı, intrauterin büyüme kısıtlaması ve

preeklamps gibi) düşük PAPP-A ile olan ilişkisini açıklamaktadır. Tersine, yüksek PAPP-A seviyeleri daha yüksek serbest IGF seviyeleri ile ilişkili olduğundan, yüksek PAPP-A seviyeleri ile makrozomi arasında pozitif bir ilişki görülebileceği beklenebilir. Bu durum tam olarak kanıtlanmış olmasa da yüksek PAPP-A seviyeleri ile makrozomi arasında ilişki olduğuna dair kanıtlar vardır (12). Düşük doğum ağırlığı ve uterin gelişme geriliği ile düşük PAPP-A seviyeleri arasındaki ilişki birkaç çalışmada gösterilmiştir. Pedersen ve arkadaşları, doğum kilosu ile erken gebelik PAPP-A seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (80). Dane ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ilk trimester düşük PAPP-A değerleri ile gebelik komplikasyonları ve düşük doğum ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır (81). Benzer bir çalışmada Spencer ve arkadaşları, PAPP-A ve β -hCG MoM değerleri ile düşük doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve sonuç olarak maternal serum PAPP-A seviyesi düştükçe düşük doğum ağırlığı görülme oranının arttığını bulmuşlardır (11). Pihl ve arkadaşları 1734 tekil gebeliği olan hastada ilk trimester biyokimyasal belirteçleri ile preterm doğum ve IUGG ile ilişkisini araştıran bir çalışmada düşük PAPP-A ve β -hCG MoM değerleriyle düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulmuşlar (82). Düşük doğum ağırlığı ve intrauterin gelişme geriliği dışında düşük PAPP-A düzeyleri ile bir takım gebelik komplikasyonları arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir. Dugoff ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 5. persentilde birinci trimester PAPP-A seviyesinin 24. gebelik haftasında spontan fetal kayıp, erken doğum, gestasyonel hipertansiyon, preeklamps ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkisi olduğunu ve düşük PAPP-A düzeylerinin aynı zamanda 24. gebelik haftasında intrauterin fetal ölüm ve erken membran rüptürü gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini bildirmişlerdir (12). PAPP-A düzeyi gebelik süresince artmaktadır ve en yüksek seviyeye termde ulaşır. IGF yeterli bir plasental fonksiyonun sağlanmasında rol almaktadırlar. Düşük PAPP-A seviyelerine bağlı olarak serbest IGF moleküllerinin oluşmasında meydana gelen bir eksiklik sonucunda yetersiz plasental perfüzyon meydana gelebilmektedir. Bozulan plasental fonksiyonlar pek çok gebelik komplikasyonunun ve intrauterin gelişme geriliğinin sebebi olarak görülmektedir. Doğum ağırlığının plasental fonksiyonun bir göstergesi olarak kabul edildiği bir çalışmada, ilk üç aylık dönemdeki PAPP-A'nın doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu ve düşük PAPP-A ve düşük doğum ağırlığı arasında klinik öneme sahip güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak PAPP-A'nın, gebelik

boyunca plasental fonksiyonun bir göstergesi olarak rol sahibi olabileceği vurgulanmıştır (68). Zayıf fetal büyümenin, PAPP-A'nın fetal ve plasental büyümeyi etkileyen büyüme faktörleri (yani insülin benzeri büyüme faktörü sistemi) üzerindeki etkisine bağlı olup olmadığını açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olsa da elde ettiğimiz veriler ve literatürdeki veriler PAPP-A'nın fetal büyüme ve zayıf plasental fonksiyonlarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda İUGG'yi önceden öngörmede PAPP-A'nın tanısal bir değerinin olup olmadığı ve bunun için bir kesme değerinin olup olmadığını da inceledik. Sonuç olarak her ne kadar düşük PAPP-A seviyeleri İUGG ile ilişkili olsa da İUGG için bir tanı veya tarama testi olarak uygun bir seçenek olmadığı görülmektedir (AUC: 0,576, %95 CI 0,545-0,607). Hesaplanan PAPP-A için <2,43 ve PAPP-A (MoM) için <0,81 değerinin İUGG öngörmedeki sensitivite ve spesifitesi düşük olarak bulunmuştur (sensitivite %57,1, spesifite %56,6). Bununla birlikte çalışmamızda PAPP-A (MoM) değeri 50 persentilin altında (<0,95 MoM) İUGG görülme sıklığı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Salvig ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PAPP-A (MoM) değerinin 0,3 altında olmasının doğum ağırlığının 10. persentilin altında olduğu durumlarla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (83). Spencer ve arkadaşları tarafından 248 hasta ile yapılan ve ilk trimesterlerdeki düşük PAPP-A değerleri erken gebelik komplikasyonlarının araştırıldığı bir çalışmada PAPP-A değerleri $\leq 0,4$ MoM ve $\geq 0,4$ MoM değerleri kesme değeri olarak alınarak komplikasyonlar açısından değerlendirilmiştir. Sonuç olarak PAPP-A (MoM) değeri 0,4'ün altı preeklamsi ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili bulunmuş ancak bu testin tek başına %38,7 sensitivite ve %81,6 spesifite ile yeterli olmadığı bildirilmiştir (58). Başka bir çalışmada Krantz ve arkadaşları, 384'ü İUGG olmak üzere toplam 5815 gebede kötü gebelik sonuçlarında bir takım belirteçleri test etmişler ve İUGG 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 İUGG'yi öngörme başarısı gösterdiğini bildirmişlerdir (13).

İnsan koryonik gonadotropin (hCG), plasentada sinsiyo trofoblast tarafından sentezlenen bir hormondur. Maternal serum β -hCG seviyeleri, hem birinci hem de ikinci trimesterde trizomi 21 için bir belirteç testi olarak kullanılmaktadır. Anormal derecede yüksek veya düşük değerler, olumsuz gebelik sonuçlarıyla da ilişkilendirilebilir. Ancak

fetal kromozomal veya yapısal anomalilerin yokluğunda, anormal serbest β -hCG seviyeleri ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkiye dair veriler çelişkilidir.

Bazı çalışmalar, düşük β -hCG seviyeleri ile fetal kayıp, intrauterin büyüme geriliği ve düşük doğum ağırlığı dâhil olmak üzere olumsuz gebelik sonuçları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir(12-13). Bunun aksine böyle bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalarda vardır (16) (84). Benzer şekilde, yükselmiş β -hCG ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişki de tartışmalıdır. Birkaç çalışma, artmış ikinci trimester serbest β -hCG düzeylerinin, geç fetal kayıp, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, IUGG, preterm doğum ve intrauterin ölüm gibi bir dizi gebelik komplikasyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (12) (51) (85) (86). Bunun aksine böyle bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalarda mevcuttur (87).

Bizim çalışmamızda ilk trimesterde ölçülen serbest β -hCG (MoM) düzeyi IUGG tanısı olan gebelerde anlamlı olarak daha yüksek olmasına karşın ($1,28\pm 0,97$ ve $1,13\pm 0,85$ $p=0,004$) ROC analizi ile IUGG'yi öngörmede anlamlı bir test olduğu ancak tanısal değerinin zayıf olduğu sonucuna ulaşıldı. Serbest β -hCG kesme değeri $>57,8$ ng/ml alındığında testin sensitivitesi %24,1 , spesifitesi %83 olarak hesaplandı. Bizim çalışmamızı destekleyen bir çalışmada Goetzinger ve arkadaşları ilk trimester serbest β -hCG yüksekliğinin düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (88). Krantz ve arkadaşlarının çalışmasında ise serbest β -hCG 1. persentil değeri olan 0.21 MoM altında olmak koşuluyla 2.7 OR değeri ile %2 sensitivite, %99.2 spesifite ve %14.3 pozitif prediktif değer ile IUGG öngörme başarısı göstermiştir (13).

β -hCG gebeliğin başından itibaren maternal kanda yükselmeye başlayıp 8-10. haftalarda pik değere ulaşır sonrasında fizyolojik olarak azalmaktadır. Bu fizyolojik seyrin sağlıklı bir plasenta varlığında meydana geldiği düşünülmektedir. Ve bu seyir dışında β -hCG değeri düşüklüğü veya yüksekliğinin yetersiz plasental fonksiyonların etken olacağı gebelik komplikasyonlarının bir göstergesi olduğu düşünülebilir. Ancak literatürdeki veriler çelişkilidir. Bizim çalışmamız ilk trimesterde yüksek β -hCG değerinin IUGG ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkisini gösteren çalışmalarını desteklemektedir.

İlk trimesterde fetüsün boyun arka kısmında görülen geçici sıvı kolleksiyonu Nukal Transluzensi (NT) olarak tanımlanır (89). NT'nin artmış bulunması özellikle Down sendromu gibi kromozomal anomaliler ile ilişkilidir (90). Ancak normal fetal karyotipleme elde edilse bile NT si artmış bulunan fetus, izole yapısal anomalilerden, sıklıkla erken çocukluk döneminde farkedilen nörolojik gelişimsel problemlere kadar değişen, bir dizi konjenital anomali açısından yüksek riskli grupta değerlendirilmektedir (91). Gebeliğin 11-14. haftalarında saptanan NT' deki artış, birçok kromozomal anomalinin saptanmasında yol gösterici olması dışında fetal kayıp, fetal kardiyak ve yapısal anomaliler ile birçok genetik hastalığın ön bulgusu olarak da karşımıza çıkabilmektedir (89) (92). Pandya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3 mm ve üzerindeki NT değerlerinde, özellikle yapısal malformasyonların da eşlik ettiği olgularda %13'e varan fetal kayıp oranları bildirilmiştir (16). Tahmasebpour ve arkadaşları ise artmış NT değerlerinde %4.6 oranında fetal kayıp olduğunu bildirmişlerdir. Tsai ve arkadaşları artmış NT ile gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (93). Dugoff ve arkadaşlarının çalışmasında artmış NT ile sadece 24. haftadan önceki gebelik kayıpları arasında bir ilişki olduğu saptanmış, diğer gebelik komplikasyonları intrauterin gelişme geriliği ile arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (12). Biz çalışmamızda İUGG olan bebeklerde ilk trimester NT ölçümlerinin anlamlı olarak düşük olduğunu ve düşük NT ölçümlerinin İUGG ile ilişkili olduğunu bulduk (OR; 0,577, p=0,001). Ancak NT ölçümlerinin artmış kabul edildiği 95persentil üstünde İUGG görülme oranında anlamlı bir artış saptamadık. Ayrıca İUGG öngörmede NT ölçümünün hesaplanan kesim değeri olan <1,15 mm için sensitivitesinin %53,7, spesifitesinin %58,4 olduğu ve iyi bir tanı ve tarama testi olmadığı sonucuna ulaştık (AUC: 0,570).

Perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkili olması nedeniyle İUGG'nin tanınması son derece önemlidir. İUGG, fetal, neonatal ve yetişkin yaşamda önemli sonuçlara neden olabilir. İUGG'nin prematürite, serebral palsi, intrauterin fetal kayıp ve neonatal ölüm gibi perinatal durumlarla ve obezite, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gibi yetişkin dönem hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7) (8). İntrauterin gelişme geriliği için risk faktörleri oldukça geniş bir yelpazede yer alır. Başlıca faktörler; maternal (sosyoekonomik düzey, vücut kitle indeksinin düşük olması, sigara içiciliği, ilaç kullanımı, ileri anne yaşı, nulliparite, gestasyonel hipertansiyon öyküsü, intrauterin

gelişme geriliği öyküsü, preeklampsi öyküsü, trombofili, anemi, otoimmün hastalıklar, diyabetes mellitus, kronik hastalıklar), fetal (çoğul gebelikler, konjenital enfeksiyonlar, anöploidi, genetik sendromlar) ve plasental nedenler olarak sıralanabilir. Özellikle bu risk faktörlerinin varlığında ilk trimesterde bakılan PAPP-A, serbest β -hCG ve NT ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesi ile İUGG'den erken dönemde şüphelenmek mümkün olabilir. Bu sayede gebenin İUGG için yakın takibi sağlanmış ve önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan İUGG tanısının erken dönemde konulması ve gerekli müdahale ile önlenmesi mümkün olabilir. Bu sebeple ilk trimester tarama testlerinin kromozomal anomali taraması dışında bu amaçlarda kullanılması yararlı olacaktır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından bir tanesi İUGG için risk faktörü oluşturabilecek durumların değerlendirilmemesidir. Diğer bir kısıtlılık ise sadece intrauterin gelişme geriliği değerlendirilmiş olup, diğer gebelik komplikasyonlarının değerlendirilmemiş olmasıdır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamız, İUGG'nin ilk trimesterde düşük PAPP-A, yüksek serbest β -hCG ve düşük NT değerleri ile ilişkili olduğu ancak bu testlerin İUGG'nin erken dönemde tanınmasında yeterli sensitivite, spesifite ve tanısal değere sahip olmadığını göstermektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda çalışmamız literatürdeki benzer çalışmaların büyük bir kısmını desteklemektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_31.pdf. Yayın tarihi Şubat 2013. Erişim tarihi: 02.01.2020.
2. Suhag, A., & Berghella, V. (2013). Intrauterine growth restriction (IUGR): etiology and diagnosis. *Curr. Obstet. and Gynecol. Reports*, 2(2), 102-111.
3. Creasy RK, Resnik R: Intrauterine growth restriction: Maternal Fetal Medicine Principles and Practice. W.B.Saunders Company Philadelphia 1994, S:558-573.
4. Kliegman R, King K. Intrauterine Growth Retardation: Determinants of aberrant fetal growth. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Behrman's Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*. 5th Edition. St. Louis: Mosby Year Book. 1992:149.
5. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol*. 2008;32(3):161-5.
6. Gaccioli F, Aye ILMH, Sovio U, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2S):S725-S737.
7. Gardosi J, Madurasinghe V, Williams M, Malik A, Francis A. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ*. 2013;346:f108.
8. Lindqvist PG, Molin J. Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome?. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(3):258-264.
9. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191: 45-67.
10. Madendağ, Y., Çöl, İ., & Danışman, N. Birinci trimester tarama testi belirteçlerinin intrauterin gelişme geriliği ile ilişkisi ve neonatal sonuçları üzerine etkisi. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*, 2018, 15(2), 61-65.

11. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:15-19.
12. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1446–1451.
13. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group: Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1452– 1458.
14. Barrett SL, Bower C, Hadlow NC: Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenat Diagn* 2008; 28: 28–35.
15. Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, de Wolf BT et al. 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* 1998;18:147–52.
16. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth.
17. Soothill PW, Bobrow CS, Holmes R: Small for gestational age is not a diagnosis (Editorial). *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1999, 13:225-228.
18. Clausson B, Gardosi J, Francis A,. Perinatal outcome in SGA births defined by customised versus population-based birthweight standards. *BJOG*. 2001;108:830–4.

19. Gardosi J. Clinical strategies for improving the detection of fetal growth restriction. *Clin Perinatol.* 2011;38:21–31.
20. Ott WJ. The diagnosis of altered fetal growth. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1988;15:237–63.
21. Baschat AA, Galan HL, Gabbe SG. Intrauterine growth restriction. In: Gabbe SG, Neibyl JR, Simpson JL, editors. *Obstetrics normal and problem pregnancies.* Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 706–41.
22. Villar J, Belizan JM. The timing factor in the pathophysiology of the intrauterine growth retardation syndrome. *Obstet Gynecol Surv.* 1982;37(8):499–506.
23. Dashe, J. S., McIntire, D. D., Lucas, M. J., & Leveno, K. J. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet. & Gynecol.* 2000,96(3), 321-327.
24. Chen, H. Y., Chauhan, S. P., Ward, T. C. S., Mori, N., Gass, E. T., Cisler, R. A. Aberrant fetal growth and early, late, and postneonatal mortality: an analysis of Milwaukee births, 1996–2007. *Am J Obstet Gynecol,* 2011,204(3), 261-e1.
25. Gardosi J, Clausson B, Francis A. The value of customised centiles in assessing perinatal mortality risk associated with parity and maternal size. *Br J Obstet Gynaecol.* 2009;116:1356–63.
26. Reeves S, Galan HL. Fetal growth restriction. In: Berghella V, editor. *Maternal-fetal evidence based guidelines.* 2nd ed. London: Informa Health Care; 2012. p. 329–44.
27. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GML. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1:CD007529.
28. Bernstein, I. M., Horbar, J. D., Badger, G. J., Ohlsson, A., Golan, A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol,*2000, 182(1), 198-206.
29. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, et al. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 1999;340:1234–8.

30. Pallotto E, Kilbride H. Perinatal outcomes and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49 (2):257–69.
31. Barker D. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006;49(2):270–83.
32. Strobino DM, Ensminger ME, Kim YJ, Nanda J. Mechanisms for maternal age differences in birth weight. *Am J Epidemiol.* 1995;142(5):504–14.
33. Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, et al. Intrauterine growth retardation and preterm delivery: prenatal risk factors in an indigent population. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:213–8.
34. Berghella V. Prevention of recurrent fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2007;110(4):904–12.
35. Mortola JP, Frappell PB, Aguero L, Armstrong K. Birth weight and altitude: a study in Peruvian communities. *J Pediatr.* 2000;136:324–9.
36. Lieberman E, Gremy I, Lang JM, Cohen AP. Low birth weight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am J Public Health.* 1994;84(7):1127–31.
37. Shu, X. O., Hatch, M. C., Mills, J., Clemens, J., & Susser, M. Maternal smoking, alcohol drinking, caffeine consumption, and fetal growth: results from a prospective study. *Epidemiology*, 1997,115-120.
38. Zhu BP, Rolfs RT, Nangle BE, Horan JM. Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes. *N Engl J Med.* 1994;340(8):589–94.
39. D’Angelo DV, Whitehead N, Helms K, et al. Birth outcomes of intended pregnancies among women who used assisted reproductive technology, ovulation stimulation, or no treatment. *Fertil Steril.* 2011;96(2):314–320.e2.
40. Walfisch A, Hallack M. Hypertension. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, editors. *High risk pregnancy management options.* Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 772–97.

41. Ang C, Howe D, Lumsden M. Diabetes. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, editors. High-risk pregnancy management options. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 986–1004.
42. Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol.* 1998;92(6):1044–55.
43. Wendel GD. Cytomegalovirus, genital herpes, rubella, syphilis and toxoplasmosis. In: Queenan JT, Hobbins JC, Spong CY, editors. *Protocols for high risk pregnancies: an evidence-based approach.* 5th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010.
44. Divon MY, Weiner Z. Ultrasound in twin pregnancy. *Semin Perinatol.* 1995;19:404–12.
45. Miller J, Chauhan SP, Abuhamad AZ. Discordant twins: diagnosis, evaluation and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(1):10–20.
46. Cappelletti M, Giannelli S, Martinelli A, et al. Lack of activation of peripheral blood dendritic cells in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Placenta.* 2013;34(1):35–41.
47. Wilkins-Haug L, Roberts DJ, Morton CC. Confined placental mosaicism and intrauterine growth retardation: a case control analysis of placentas at delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:44e50.
48. Perni CS, Chervenak FA, Kalish RB, Margherini-Rothe S, Predanic M, Strelzhoff J, Skupski DW. Intraobserver and interobserver reproducibility of fetal biometry. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(6):654-8.
49. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology.* 1984;150(2):535-40.
50. March MI, Chauhan SP, Abuhamad A. Ultrasound. In: Berghella V, editor. *Obstetric evidence-based guidelines.* 2nd ed. UK: Informa Healthcare; 2012. p. 41–6.

51. Dugoff L. First and second trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2010;115(5):1052–61.
52. Martin AM, Bindra R, Curcio P, et al. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(6):583–6.
53. Morse K, Williams A, Gardosi J. Fetal growth screening by fundal height measurement. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23:809–18.
54. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for performance of obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med.* 2010;29(1):157–66.
55. Burd I, Srinivas S, Paré E, et al. Is sonographic estimation of fetal weight influenced by formula selection? *J Ultrasound Med.* 2009;28(8):1019–24.
56. Figueras F, Gardosi J. Should we customize fetal growth standards. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25:297–303.
57. Tul N, Spencer K, Noble P, Chan C, Nicolaides KH. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free β -hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 1999;19:1035-42.
58. Spencer CA, Allen VM, Flowerdew G, Dooley K, Dodds L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn.* 2008; 28:1029-36.
59. Pandya PP, Altman D, Brizot ML, Pettersen H and Nicolaides KH. Repeatability of measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 1995;5,334-7.
60. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders RJM, Nicolaides KH. A rapid screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -hCG and PAPP-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231-7.
61. Nicolaides KH, Sebire, N.J., Snijders, R.J.M. Down's syndrome screening with nuchal translucency, *Lancet* 1997;349:438.

62. Pandya, PP, Snijders RJM, Johnson SJ, 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 Gynecol* 1995;102:957-62.
63. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. 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* 1999;96(6):3149-53.
64. Kale İ, Gülerman H.C., Moraloğlu Ö., Gürlek B., Yenicesu O., Sarıkaya Ö., et al. İlk Trimester Düşük PAPP-A Düzeyleri ile Gebelik Komplikasyonları Arasındaki İlişki. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2012;22(1).
65. Van Kleffens M, Groffen C, Lindenbergh-Kortleve DJ, van Neck JW, González-Parra S, Dits N, et al. The IGF system during fetal-placental development of the mouse. *Mol Cell Endocrinol* 1998;140(1-2):129-35.
66. Conover CA, Harrington SC, Bale LK. Differential regulation of pregnancy associated plasma protein-A in human coronary artery endothelial cells and smooth muscle cells. *Growth Horm IGF Res* 2008;18(3):213-20.
67. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT, Johnstone EW, Laursen UH, Fuchtbauer EM et al. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development*. 2004; 131:1187-94.
68. Peterson, S. E., & Simhan, H. N. First-trimester pregnancy-associated plasma protein A and subsequent abnormalities of fetal growth. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 198(5), e43-e45.
69. Spencer K, Tul N, Nicolaides KH. Maternal serum free β -hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester. *Prenat Diagn* 2000;20:390-4.
70. Spencer K, Liao AWJ, Skentou H, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for triploidy by fetal nuchal translucency and maternal serum free β -hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000;20: 495-500.

71. Kobata A, Takeuchi M. Structure, pathology and function of the N-linked sugar chains of human chorionic gonadotropin. *Biochim Biophys Acta*. 1999; 1455:315-26.
72. Speroff L, Fritz M A, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7 th Ed., Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins, 2005.
73. Herr F, Baal N, Reisinger K, Lorenz A, McKinnon T, Preissner KT et al. HCG in the regulation of placental angiogenesis. Results of an in vitro study. *Placenta*. 2007; 28 Suppl A:S85-93.
74. Zygmunt M, Herr F, Munstedt K, Lang U, Liang OD. Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003; 110 Suppl 1:S10-8.
75. Cole LA, Khanlian SA, Riley JM, Butler SA. Hyperglycosylated hCG in gestational implantation and in choriocarcinoma and testicular germ cell malignancy tumorigenesis. *J Reprod Med*. 2006; 51:919-29.
76. Sasaki Y, Ladner DG, Cole LA. Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin and the source of pregnancy failures. *Fertil Steril*. 2008; 89:1781-6.
77. Gagnon A, Wilson RD, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *JOGC*:2008;217:918-932.
78. Kirkegaard I, Henriksen TB, Uldbjerg N. Early fetal growth, PAPP-A and free β -hCG in relation to risk of delivering a small-for-gestational age infant. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(3):341-347.
79. Irwin JC, Suen LF, Martina NA, Mark SP, Giudice LC. Role of the IGF system in trophoblast invasion and preeclampsia. *Hum Reprod* 1999;14:S90-6.
80. Pedersen JF, Sorensen S, Ruge S. Human placental lactogen and pregnancy-associated plasma protein A in first trimester and subsequent fetal growth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:505-8.
81. Dane B, Afacan İ, Dane C, Seval H, Kıray M, Çetin A. Serum PAPP-A değeri ile doğum kilosunu ve gebelik komplikasyonlarını öngörebilir miyiz? *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2008; 18:372-376.

82. Pihl K, Sørensen TL, Nørgaard-Pedersen B, et al. First-trimester combined screening for Down syndrome: prediction of low birth weight, small for gestational age and pre-term delivery in a cohort of non-selected women. *Prenat Diagn* 2008; 28:247-253.
83. Salvig JD, Kirkegaard I, Winding TN, Henriksen TB, Topping N, Uldbjerg N. Low PAPP-A in the first trimester is associated with reduced fetal growth rate prior to gestational week 20. *Prenat Diagn.* 2010; 30:503-8.
84. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenatal Diagnosis*, 2005, 25: 949–953.
85. Chandra S, Scott H, Dodds L, Watts C, 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: 775–781.
86. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *Canada J Obstet Gynecol*, 2008, 30 : 918 – 949 .
87. Spencer K. Second-trimester prenatal screening for Down syndrome and the relationship of maternal serum biochemical markers to pregnancy complications with adverse outcome. *Prenatal Diagnosis*, 2000, 20 : 652 – 656 .
88. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo A. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. *Am J Obstet Gynecol*, (2009), 201(4):412.e1–412.e6.
89. Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10–14 weeks of gestation. Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 338–41.
90. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. 1. Trimester fetal anomaly screening tests. *Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi* 2006:381-99.

91. Tarhan, T., Eken Kürek, M., İlhan, G., & Karateke, A. Nukal translusensi artmış ve karyotipi normal gebeliklerde perinatal sonuçların değerlendirilmesi. *İst Tıp Fak Derg* 2016; 79: 3.
92. Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:9–17.
93. Tsai MS, Lee FK, Cheng CC, Hwa KY, Cheong ML, She BQ. Association between fetal nuchal translucency thickness in first trimester and subsequent gestational hypertension and preeclampsia. *Prenat Diagn* 2002;22:747-51.



7.EKLER

EK 1: Hasta Takip Formu

HASTA BİLGİLERİ ve ÖZGEÇMİŞ

Hastanın Adı Soyadı:

T.C. Kimlik no:

Yaşı:

BMI:

Gravida/Parite/Abortus/Yaşayan:

IVF/IUI Gebelik:

Sigara Kullanımı:

Alkol Kullanımı:

Antenatal Sonografik Ölçümlerin Persentil Değerleri:

Doğumdaki Gebelik Haftası:

Doğum Ağırlığı:

Bebek Cinsiyeti:

TARAMA TESTİ VERİLERİ

CRL'ye göre Gebelik Haftası:

Son Adet Tarihine Göre Gebelik Haftası:

Free Beta-hCG Değeri(ng/ml - MoM)::

PAPP-A Değeri (mIU/ml - MoM):

NT ölçümü(mm - MoM):

EK 2: Özgeçmiş

KİŞİSEL BİLGİLER

- **Ad Soyad:** Aziz Kından
- **Doğum Yeri:** [Redacted]
- **Doğum Tarihi:** [Redacted]
- **Medeni Durumu:** Evli
- **Adres:** [Redacted]
- **Telefon:** [Redacted]

ÖĞRENİM DURUMU

- 2001 – 2006 Özel Gelişim Koleji
- 2006 – 2010 İçel Anadolu Lisesi
- 2010 – 2016 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
- 2017– 2021 Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hast. E.A.H

YABANCI DİL VE DÜZEYİ

- Orta düzeyde İngilizce



KATILDIĞI KURSLAR

- Senaryolar Eşliğinde Güncel Obstetrik Kursu (26 Mart 2017 Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları E.A.H.)
- Laparoskopi ve Histeroskopi Cerrahi Kursu (14-15 Nisan 2017 MIJİD- Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları E.A.H.)
- Gebelikte Hipertansif Hastalıklar (14 Nisan 2018 Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları E.A.H.)
- Maternal ve Perinatal Mortalite ve Morbitenin Azaltılması Asistan Farkındalık Toplantısı (21-22 Temmuz 2018 TJOD- Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları E.A.H.)
- Gebelikte Maternal Hastalıklar-Uzman Görüşleri (Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları E.A.H.)

SUNUMLAR

- Pap Smear kimden, ne zaman, nasıl alınmalıdır(2019-2020 yılı Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları E.A.H. Eğitim Programı)

EK 3: SUAM Tıpta Uzmanlık Kurulu Onay Belgesi


T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ


SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu

KARAR TARİHİ : 05.06.2020
KARAR NO : 08

KARAR

15. Hastanemizde görev yapmakta olan Uzmanlık Öğrencisi Dr. Aziz KINDAN' ın "Birinci trimester tarama testi sonuç verilerinin (Beta-HCG, PAPP-A, nuchal translusensi) intrauterin gelişme geriliğini öngörmedeki yeri" konulu tez çalışmasının Etik Kurul onayı alındıktan sonra kabulüne,

Karar verilmiştir.