

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİNDE SERBEST
BETA-HUMAN KORYONİK GONADOTROPİN (BETA-
HCG) VE PREGNANCY ASSOCIATED PLASMA
PROTEİN -A (PAPP-A) M₀M DEĞERLERİNİN
ORANININ PERİNATAL SONUÇLARLA İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Gamze ÖZ

Trabzon, 2023

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİNDE SERBEST
BETA-HUMAN KORYONİK GONADOTROPİN (BETA-
HCG) VE PREGNANCY ASSOCIATED PLASMA
PROTEİN -A (PAPP-A) M₀M DEĞERLERİNİN
ORANININ PERİNATAL SONUÇLARLA İLİŞKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Gamze ÖZ

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Gülseren DİNÇ

Trabzon, 2023

ÖNSÖZ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle eğitimime ve tezime katkılarından dolayı tez danışmanım çok kıymetli hocam Doç. Dr. Gülseren Dinç'e teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren; tezimin verilerinin analizinde yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Turhan ARAN başta olmak üzere, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalının çok değerli hocaları Prof. Dr. Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU, Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN, Prof. Dr. Süleyman GÜVEN, Prof. Dr. Cavit KART, Doç. Dr. Ömer DEMİR ve Dr. Öğretim Üyesi Bakiye AKBAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımdaki tüm zorlukları aşmamda manevi desteğini esirgemeyen biricik aileme şükranlarımı sunarım.

Dr. Gamze ÖZ

ÖZET

Birinci Trimester Tarama Testinde Serbest Beta-Human Koryonik Gonadotropin (β -hCG) ve Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) MoM Değerlerinin Oranının Perinatal Sonuçlarla İlişkisi

Amaç: Birinci trimester tarama testindeki maternal serbest β -hCG ve PAPP-A MoM değerlerinin ve bunların oranının perinatal sonuçlarla ilişkisini araştırmak

Gereç ve Yöntem: Son 3 yılda birinci trimester tarama testi için polikliniğimize başvuran ve kliniğimizde doğum yapan 670 gebenin birinci trimester tarama testindeki serbest β -hCG ve PAPP-A MoM değerleri, doğum haftaları, yenidoğan doğum ağırlıkları, 1.dakika ve 5.dakika APGAR skorları, YYBÜ yatış ihtiyaçları, umbilikal ven kan gazı pH değerleri, gebeliğin perinatal komplikasyonları veri tabanında araştırılarak retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Gebeliğinde IUGR tanısı alan hastalar karşılaştırıldığında PAPP-A MoM değerleri IUGR olmayan gebelere göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. ($p=0,01$) Plasental invazyon ya da yerleşim anomalisi olan gebelerin birinci trimesterdeki β -hCG MoM değerleri plasentas normal olan gebelere göre anlamlı derecede yüksek idi. ($p=0,03$) Çalışmaya dahil edilen gebelerden kız fetüse gebe olanların serum serbest β -hCG MoM değeri ve serbest β -hCG MoM/PAPP-A MoM oranı erkek fetüse gebe hastalara göre anlamlı derecede yüksek idi. ($p<0,01$, $p=0,01$)

Sonuç: Birinci trimesterde PAPP-A düşüklüğü saptanan gebelerde ilerleyen gebelik haftalarında IUGR gelişme riski artmış görünmektedir. Plasental anomalisi olan veya kız fetüse gebe kadınlarda birinci trimesterde serbest β -hCG MoM değeri düşük olduğu gösterildi. Birinci trimester tarama testindeki biyokimyasal belirteçler anöploidi dışında perinatal komplikasyonları ve fetal cinsiyeti öngörmede faydalanabilecek gibi görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: PAPP-A, serbest β -hCG, IUGR, fetal cinsiyet, PAS, plasenta previa

SUMMARY

The Relationship Between the Ratio of Free Beta Hcg and PAPP-A Mom Values in the First Trimester Screening Test with Perinatal Outcomes

Subject: To investigate the relationship between maternal free β -hCG and PAPP-A MoM values in the first trimester screening test and their ratio with perinatal outcomes.

Material and Method: Free β -hCG and PAPP-A MoM values in the first trimester screening test of 670 pregnant women who applied to our outpatient clinic for first trimester screening test in the last 3 years, birth weeks, newborn birth weights, APGAR scores at 1st and 5th minutes, hospitalization in NICU Needs, umbilical vein blood gas pH values, perinatal complications of pregnancy were investigated in the database and evaluated retrospectively.

Results: When the patients diagnosed with IUGR during pregnancy were compared, PAPP-A MoM values were found to be significantly lower than the pregnant women without IUGR. ($p=0.01$) The β -hCG MoM values in the first trimester of the pregnant women with placental invasion or localization anomaly were significantly higher than the pregnant women with normal placenta. ($p=0.03$) The serum free β -hCG MoM value and free β -hCG MoM/PAPP-A MoM ratio of the pregnant women included in the study who were pregnant with a female fetus were significantly higher than the patients who were pregnant with a male fetus. ($p<0.01$, $p=0.01$)

Conclusion: In pregnant women with low PAPP-A in the first trimester, the risk of developing IUGR seems to increase in the advancing gestational weeks. It has been shown that the free β -hCG MoM value is low in the first trimester in women with placental anomaly or pregnant with a female fetus. Biochemical markers in the first trimester screening test seem to be useful in predicting perinatal complications and fetal sex, apart from aneuploidy.

Keywords: PAPP-A, free β -hCG, IUGR, fetal gender, PAS, placenta previa

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR ve SİMGE DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLOLAR DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Birinci Trimester Tarama Testi Bileşenleri.....	4
2.1.1. Maternal Serum Serbest Beta İnsan Koryonik Gonadotropin (β -hCG).....	4
2.1.1.1. hCG'nin Molekül Yapısı	4
2.1.1.2. hCG Çeşitleri.....	5
2.1.1.2.1. Hiperglikolize Hcg	5
2.1.1.2.2. Serbest β -hCG	6
2.1.1.2.3. Hipofizer hCG	7
2.1.1.3. hCG'nin Fonksiyonları.....	7
2.1.1.4. Serum hCG Düzeyi	8
2.1.1.5. hCG-Anöploidi İlişkisi	9
2.1.2. Maternal Serum Gebelikle İlişkili Plazma Proteini-A(PAPP-A)	10
2.1.2.1. PAPP-A'nın Molekül Yapısı.....	10
2.1.2.2. PAPP-A Klinik Önemi	11
2.1.2.3. PAPP-A-Anöploidi İlişkisi.....	12
2.1.2.4. Vücut sıvılarında PAPP-A düzeyi.....	13
2.1.3. Fetal Ense Saydamlığının (NT) Ultrasonografik Ölçümü	14
2.1.3.1. NT Kalınlık Artışının Patofizyolojisi	15
2.2. Gebeliğin Perinatal Komplikasyonları ve Sonuçları	16
2.2.1. Preeklampsi.....	16
2.2.2. İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGR)	17

2.2.3. Preterm doğum.....	19
2.2.3.1. Preterm Doğum Risk Faktörleri	20
2.2.3.2. Preterm Doğum Öngörmede Kullanılabilecek Markerlar	21
2.2.4. Gestasyonel diyabet	22
2.2.5. Düşük Doğum Ağırlığı	23
2.2.6. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine Yatışın Sonuçları	24
3. MATERYAL ve METOT	25
3.1. Çalışmanın Tasarımı.....	25
3.2. Hasta Seçimi.....	25
3.3. Verilerin Analizinde Kullanılan İstatistiksel Yöntem	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	36
7. KAYNAKLAR	37
8. EKLER.....	38

KISALTMALAR ve SİMGE DİZİNİ

ADAM	: A disintegrin ve metalloproteinaz
AFP	: Alfa-fetoprotein
AKŞ	: Açlık kan şekeri
CRH	: Kortikotropin salgılatan hormon
CRL	: Fetüs baş popo uzunluğu
FABP-4	: Yağ asidi bağlayıcı protein-4
FSH	: Folikül stimulan hormon
GDM	: Gestasyonel diyabetes mellitus
GHT	: Gebelik hipertansiyonu
hCG	: İnsan koryonik gonadotropin
hCG-H	: Hiperglikolize insan koryonik gonadotropini
HLA-G	: İnsan lökosit antijeni-G
HPL	: İnsan plasental laktojen
IGF	: İnsülin benzeri büyüme hormonu
IGFBP	: İnsülin benzeri büyüme hormonu bağlayıcı protein
IL	: İnterlökin
IUGR	: İntrauterin gelişme geriliği
IVF	: In vitro fertilizasyon
LH	: Lüteinizan hormon
MIF	: Makrofaj migrasyon inhibitör faktör
MoM	: Multiple of median
NT	: Ense saydamlığı
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PAPP-A	: Gebelikle ilişkili plazma proteini-A
PAS	: Plasenta akreata spektrumu
PIGF	: Plasental büyüme faktörü
PRES	: Geri dönüşümlü posterior lökensefalopati sendromu
proMBP	: Proeoziñofilik majör temel protein
RBP4	: Retinol bağlayıcı protein-4

RDS	: Respiratuar distres sendromu
SGA	: Gebelik yaşına göre küçük
SHBG	: Cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü- beta
TNF-α	: Tümör nekroz faktör- alfa
TSH	: Tiroid stimülan hormon
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksleri
WHO	: Dünya sağlık örgütü
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi
YYBÜ	: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi
β-hCG	: Beta- insan koryonik gonadotropin

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. hCG ve LH molekül yapısı	5
Şekil 2. hCG, β -hCG, hiperglikolize hCG, sülfatlı hCG	6
Şekil 3. PAPP-A heterotetramer yapısı.....	11
Şekil 4. Sagittal kesitte NT ölçümü ultrasonografik görüntüsü	14



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Anöploidili gebeliklerde serum markerlarının değişimi	9
Tablo 2. Preeklampsiyi öngörmeye kullanılan testler	17
Tablo 3. IUGR'ı öngörmeye kullanılabilecek biyokimyasal markerlar	19
Tablo 4. Preterm doğumun etyolojik dağılımı	19
Tablo 5. Preterm eylem öngörüsünde kullanılabilecek markerlar.....	21
Tablo 6. APGAR puanı hesaplanmasında başvurulacak klinik bulgular.....	24
Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen gebelerin demografik özellikleri ve karakteristikleri	27
Tablo 8. Gebelik komplikasyonları gelişen hastaların β -hCG MoM, PAPP-A MoM değerleri ve serbest β -hCG MoM/PAPP-A MoM oranlarının sağlıklı gebelerle kıyaslanmasında p değerleri	30
Tablo 9. Serbest β -hCG MoM, PAPP-A MoM ve serbest β -hCG MoM/PAPP-A MoM oranı ile yenidoğan sonuçlarının korelasyonu	31
Tablo 10. Umbilikal ven kan gazı pH'ı ile yenidoğan sonuçlarının korelasyonu	31
Tablo 11. 1.ve 5.dakika APGAR puanları ile YYBÜ yatışı gereği korelasyonu	31

1. GİRİŞ

Preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), erken doğum, gestasyonel diyabet (GDM), düşük doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı gibi perinatal komplikasyonlar, fetüslerde görülen kromozomal bozukluklar gibi sosyal ve ekonomik sorunları beraberinde getirmektedir. Gebelik sürecinde ortaya çıkan bu komplikasyonlar doğum sonrasında yenidoğanın tüm hayatı boyunca yaşam kalitesini etkileyebilecek bazı morbiditelere sahip olma riskini arttırmaktadır. Anne için ise gebelik sürecinde maruz kaldığı komplikasyon postpartum dönemde sekeller bırakabilmektedir. Bu gebelik komplikasyonlarını gelişmeden önce öngörmek, önlem almayı ve hastalığın gelişme riskini azaltabilmekte ve tüm morbidite ve mortalitelerin riskini azaltmayı sağlamaktadır.

Down sendromu (Trizomi 21), Edward sendromu (Trizomi 18), Patau sendromu (Trizomi 13), nöral tüp defektleri gibi otozomal anöploidiler sosyolojik ve ekonomik açıdan günümüzde hala önemli sorun teşkil etmektedir. Hastalar Down sendromunun taraması için önceki yıllarda ikinci trimesterde değerlendirilirken son yıllarda ilk trimesterdeki anne serum belirteçleri ve ultrason bulguları kullanılmaya başlandı. 11-13 haftalar arasında yapılan taramalarda 15-19 haftalar arası yapılan taramalara göre daha yüksek başarı sağlanmıştır (1). En yaygın kullanılan ilk trimester tarama yöntemi fetal ense saydamlığının ultrason ile ölçülmesi ve maternal serumda gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) ve serbest beta- insan koryonik gonadotropin (β -hCG) seviyelerinin değerlendirilmesini içeren kombine testtir. Kombine testin %84 duyarlılığı ve %5 yanlış pozitif oranı gösterilmiştir (2).

Son yıllarda tarama testlerindeki biyokimyasal belirteçlerin kromozomal ve yapısal anomali risk tayininin yanı sıra gebelik komplikasyonlarını öngörmede de kullanılabileceği anlaşılmıştır. 11-14. gebelik haftaları arasında ölçülen PAPP-A değerinin düşük olması birçok olumsuz perinatal sonuç için prediktif olduğu gösterilmiştir. PAPP-A MoM değerlerine bakılarak gebelik yaşına göre küçük (SGA), intrauterin gelişme geriliği (IUGR), ölü doğum, erken doğum ve preeklampsi gelişiminde öngörülebilir bulunulabileceği gösterilmiştir (3). İleri gebelik haftasındaki perinatal sonuçlar dışında erken gebelik kaybında da prediktif olarak görülmüştür (4).

Çalışmamızda preeklampsi, IUGR, erken doğum, gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) gibi gebelik komplikasyonlarını öngörmeye birinci trimester tarama testindeki serbest β -hCG ve PAPP-A MoM değerleri ve bu MoM değerlerinin oranının etkinliğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Tarama testleri, risk faktörü olmayan bireylere, toplumda sık görülen ve tespit edildiği takdirde gelişmesi engellenebilen ya da ilerlemesi durdurulabilen durumlara sahip kişileri önceden belirleyebilmek için yapılan testlerdir. Tarama testleri kesin tanı koymaz. Pozitif çıkan bireylerin daha kesin testlerle değerlendirilmesi gerekir.

Birinci trimester tarama testi anöploidi taramasında rutin olarak kullanılmaktadır. Fetal ense saydamlığı ve biyokimyasal belirteçler kullanılarak yapılan anöploidi taraması 1990'lardan bu yana yaygın olarak kullanılmaktadır (5). İkinci trimesterde de birinci trimesterden farklı serum belirteçleri ile anöploidi taraması yapılabilmektedir. Anöploidili fetüslerin bir kısmının spontan gebelik kaybı nedeniyle ikinci trimestere ulaşamaması nedeniyle her iki trimester taramalarının güvenilirlikleri açısından kıyaslanması optimal şekilde yapılamamaktadır.

Birinci trimesterde yapılan anöploidi tarama testi kombine test olarak adlandırılmaktadır. Kombine test fetal ense saydamlığının (NT) ultrasonografik ölçümü ve maternal kanda PAPP-A ve serbest β -hCG ölçümünü içermektedir (6). %90 hassaslığı ve %5 yanlış pozitif oranı bulunmuştur (7).

Serumdaki belirteçlerin seviyeleri değerlendirilerek anöploidi dışında erken doğum, IUGR, gebeliğin hipertansif hastalıkları, GDM gibi gebelik komplikasyonları açısından öngörülebilir bulunulabileceği gösterilmiştir (8)

MoM değeri: Fetal ya da plasental üretilen moleküller gebeliğin haftasına göre farklı seviyelerde seyretmektedir. Bu markerlar için belli bir referans aralığı belirlemek mümkün değildir. Biyokimyasal parametreleri standardize etmek ve gebelik haftasının parametreye etkisini ortadan kaldırmak için merkezlerde parametreler medianın katları [Multiple of Median (MoM)] olarak ifade edilmektedir. MoM, ölçülen değer ile aynı gebelik haftasındaki sağlıklı gebeliklerin medianı arasındaki orandır. MoM oranı 1 normal değeri ifade eder. MoM oranı 2 yüksek, 0,5 düşük oranı gösterir.

2.1. Birinci Trimester Tarama Testi Bileşenleri

2.1.1. Maternal Serum Serbest Beta İnsan Koryonik Gonadotropin (β -hCG)

İnsan koryonik gonadotropini (hCG) gebelik tespiti için kullanılan önemli bir moleküldür. Gebeliğin oluşmasında ve sürdürülmesinde önemli yeri olan bir hormondur (9). Bunu dışında trofoblastik hastalıklar ve germ hücreli tümörlerin tanısında da önemli bir yol göstericidir. Birinci trimesterde Down sendromu taraması için yapılan kombine testin de biyokimyasal bileşenidir.

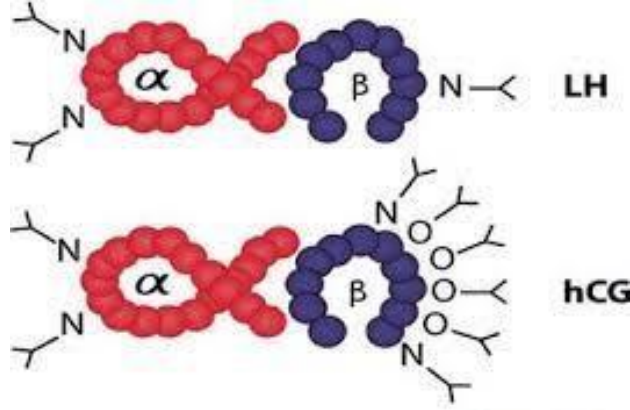
HCG plasentanın maternofetal transferin gerçekleştiği sinsityal alandaki villuslarda bulunan sinsityotrofoblast hücrelerinden salgılanır (10). Lüteinizan hormon (LH) ile moleküler benzerliği sayesinde over üzerindeki korpus luteum üzerinde LH benzeri etkinlik göstererek korpus luteumun dejenere olmasını engeller (11).

2.1.1.1. hCG'nin Molekül Yapısı

İnsan koryonik gonadotropini (hCG) alfa (α) ve beta (β) subunitinden oluşan glikoprotein yapıda bir hormondur. Glikoprotein yapıdaki tüm hormonlar bir α ve bir β subunitinden oluşan heterodimer yapıdadır.

α alt birimi 6. kromozomda kodlanırken β alt birimini kodlayan genin 19.kromozomda yer aldığı gösterilmiştir (12,13). α alt birimi 92 aminoasit içerir ve tiroid stimülan hormon (TSH), folikül stimülan hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) gibi tüm glikoprotein yapıdaki hormonlarda ortaktır. β subunitleri aktif işlev gören birimleridir. LH ile hCG'nin β subunitleri %80 oranında benzerlik göstermektedir (14) LH'nin β subuniti 121 aminoasit içerirken, hCG'nin β subuniti 145 amino asit içerir. 24 aminoasitlik farklılığı meydana getiren zincir terminal C peptid olarak adlandırılmaktadır (15). LH ile hCG arasındaki en önemli fark yarılanma ömürleri arasındaki farktır. hCG yarı ömrü 37 saat iken LH yarı ömrü 25-30 dakikadır (16, 17).

HCG molekülünün 3'te 1'i karbonhidrat 3'te 2'si peptid yapıdadır. Karbonhidrat komponenti 2'si α subunitine 6'sı β subunitine bağlı olan 8 karbonhidrat zincirden meydana gelmektedir. (Şekil 1) Molekül ağırlığı yaklaşık 36000 daltondur.



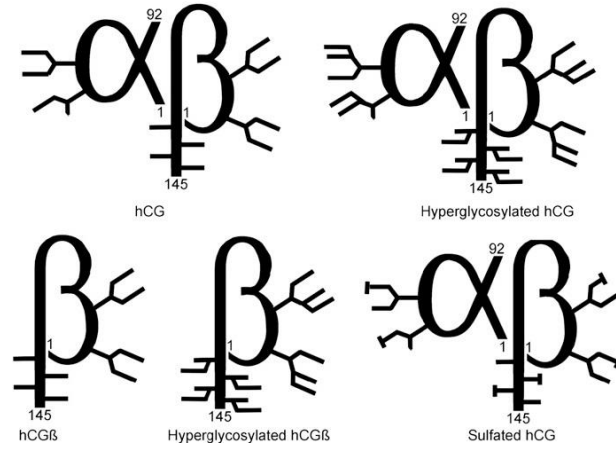
Şekil 1. hCG ve LH molekül yapısı

2.1.1.2. hCG Çeşitleri

Yapılan çalışmalarda farklı hücreler tarafından üretilen 3 farklı hCG izoformu olduğu gösterilmiştir. Hepsinde β subuniti ortak aminoasitlerden meydana gelir (18).

2.1.1.2.1. Hiperglikolize hCG

Hiperglikolize hCG (hCG-H) sitotrofoblastlar tarafından üretilen glikozdan zengin bir hCG varyantıdır (19). hCG'nin α ve β aminoasit subunitlerine ek 8 oligosakkarit zinciri içerir (Şekil 2). Molekül ağırlığı glikolizasyon derecesine bağlı olarak 40000-41000 dalton arasında değişmektedir. Otokrin ya da parakrin etki göstererek implantasyonda rol oynar (10). Başarısız gebeliklerin 3'te 1'inde implantasyon sırasında yetersiz hCG-H sentezlendiği gösterilmiştir (20). Sitotrofoblastlarda transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β) reseptörünü antagonize ederek apoptozisi inhibe eder (21). Gebeliğin ilk 3 haftasında üretilen hCG'nin %87'si hiperglikozile hCG olup bu oran 4. haftada %51'e 5.haftada %43'e düşer. 2.ve 3. trimesterde hCG-H oranı %1'in altına iner (18).



Şekil 2. hCG, β -hCG, hiperglikolize hCG, sülfatlı hCG

Plasentasyon sürecinde anjiyogenezde ortaya çıkan kusurların etyolojisinde hCG-H eksikliğinin de yer alabileceği gösterilmiştir. Preeklampsili gebelerde yetersiz sitotrofoblast ve fazla miktarda sinsityotrofoblast olduğu gösterilmiştir (22). Preeklampsiyi öngörmede faydalanılabilecek mediatörlerden biridir (23).

Koryokarsinom hücreleri tarafından üretilen hCG'nin önemli bileşeni hCG-H'dir. Koryokarsinom hücrelerinin invazyonundan sorumlu olduğu gösterilmiştir (24,25). Normal gebelik ile karşılaştırıldığında çok yüksek hCG üretimi gözlenir (14).

2.1.1.2.2. Serbest β -hCG

Serbest β -hCG, hCG'nin β subunitinin hiperglikozile edilmiş türüdür (26). Serbest β -hCG alt birimi hCG hormonunun böbreklerde parçalanmasıyla oluşur (27). Trofoblastik malign hücrelerden de salgılanabilir.

Çalışmalar trofoblastik malignite dışında diğer organ malignitelerinin de histolojik incelemesinde β -hCG varlığını göstermiştir (28). Malign hücrelerde β -hCG sekresyonu kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (29). TGF- β 'yi inhibe ederek apoptozisi inhibe eder ve tümör büyümesine neden olur (30). Serbest β -hCG salgılayan trofoblastik dışı malignitelerde β -hCG'yi hedef alan ilaçlar kanser tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar vermektedir (31).

2.1.1.2.3. Hipofizer hCG

Çalışmalar ovulasyon öncesinde hipofizden üretilen LH'a ek, az miktarda hCG de üretildiğini göstermiştir. Ooferektomi yapılmış ya da menopozdaki kadınlarda dahil LH üretimiyle beraber hipofizer hCG yükselir (32,33). Hipofizer hCG'nin aminoasit yapısı sinsityotrofoblastlardan üretilen hCG ile aynıdır. Oligosakkarit komponenti sülfatlanmıştır (Şekil 2). Hipofizer hCG'nin yarı ömrü koryonda üretilen hCG'ye göre daha kısadır. Progesteron üretimini uyarma etkisi plasental hCG'ye göre çok düşüktür (34). Teka hücrelerinde androstenedion üretimini indükler. Sülfatlanmış hCG erkeklerde de 1.7mIU/ml'nin altında seviyelerde üretilir (35).

2.1.1.3. hCG'nin Fonksiyonları

LH benzeri etki ile korpus luteumun dejenerasyonunu önleyen hCG dolaylı yoldan korpus luteumdan progesteron sentezinin devamını ve gebeliğin sürdürülmesini sağlar. Plasentadaki sinsityotrofoblast hücrelerinin sayısı progesteron üretebilecek seviyeye geldikten sonra progesteron üretimi görevi korpus luteumdan plasentaya geçer.

HCG gebelik süresince uterus anjiyogenezi indüklemektedir. Anjiyogenez spiral arterler üzerinde eksprese edilen hCG/LH reseptörleri üzerinden sağlanır. Anjiyogenez sayesinde plasental kanlanma artırılarak fetüsün beslenmesi sağlanmış olur (36).

Sitotrofoblast hücrelerinin füzyonu ve sinsityotrofoblast hücrelerine farklılaşmasında hCG rol oynamaktadır (37).

Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF) gibi sitokinleri indükleyerek plasenta uterus komşuluğundaki makrofajların fagositoz aktivitesini inhibe eder. Vücuda yabancı görünen plasental dokuya immün cevap oluşturulmasını önler (38).

Myometriumdaki hCG/LH reseptörleri ile fetüs büyümesine paralel uterusun büyümesi sağlandığı gösterilmiştir (39)

Yapılan çalışmalarda hCG'nin myometrium kontraksiyonunu önlediği gösterilmiştir. Bu fonksiyonu kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları üzerinden

yerine getirir. Gebeliğin son haftalarında serumda hCG miktarının düşmektedir. Bu düşüş gebelik sonlarında ortaya çıkan uterin kontraksiyonlardan sorumlu mekanizmalardan biri olarak gösterilmiştir (40,41).

Fetal karaciğerde, böbreklerde, bağırsaklarda, akciğerlerde hCG/LH reseptörleri tespit edilmiştir. hCG'nin fetüste organ büyümesini ve farklılaşmasını desteklediğini öne süren çalışmalar mevcuttur (42,43).

HCG'nin umbilikal kordun büyümesinde de etkinlik gösterdiği gösterilmiştir. Glikolize hCG ve hCG plasental büyüme ve umbilikal kan akımının artırılmasında birlikte fonksiyon gösterirler (44).

İmplantasyon öncesi blastosist ile desidua dokusu arasında sinyal yolağı olduğu öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda blastokistin uterin boşluğa salgıladığı hCG'nin desidua üzerindeki hCG/LH reseptörleri tarafından yakalandığı gösterilmiştir (45).

Sperm hücrelerinde ve fallop tüplerinde hCG/LH reseptörü varlığı gösterilmiştir. Sperm üzerindeki reseptörün fertilite üzerinde etkili olduğu düşünülmekte olup yeterli kanıt gösterilememiştir. Fallop tüplerindeki reseptörün ise döllenme için tubal dilatasyon üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (46).

Yetişkin kadın beyininde hCG/LH reseptörleri olduğu gösterilmiştir. Hiperemesis gravidarum üzerinde etkili oldukları düşünülmektedir (47).

Mesanedeki malign hücrelerde β -hCG'nin hücre büyümesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Tedavide β -hCG antikoru kullanılması tümör büyümesini durdurur ya da yavaşlatır (30).

2.1.1.4. Serum hCG Düzeyi

Serumdaki ve idrardaki hCG düzeyleri geniş bir aralıkta değişir. Gebeliğin 4.haftasında serumdaki hCG düzeyleri 0.21 ng/dl ile 173ng/dl arasında değişir. Gebenin paritesi arttıkça maternal serumda hCG düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir.(48)

Gebeliğin 5.haftasında total hCG değeri 1.86 ile 1308 ng/dl arasında değişir. Bu hastadan hastaya farklılık son adet tarihine göre hesaplanmış gebelik tarihlerinde hastaların implantasyon tarihlerinin farklı olmasına bağlanmıştır. Gebelik haftası

implantasyon zamanına göre belirlendiğinde bu fark azalmakta ancak bu hesaplama kolay uygulanabilir değildir (18).

hCG düzeyinde geniş bir fark varken aynı gebelerin serum progesteron düzeylerinde hCG kadar fark gözlenmemiştir. Serum hCG düzeyi 0.21ng/dl'den 173ng/dl'ye (824 kat) yükselirken serum progesteron düzeyleri 11.4ng/dl'den 36.1ng/dl'ye (3.16 kat) yükselmesi LH/hCG reseptör düzeyinde farklılıkları akla getirmektedir.

Sağlıklı intrauterin bir gebelikte kabul edilebilecek en düşük hCG artışı farklı çalışmalarda %35 ve %53 olarak bulunmuştur (49, 50).

hCG fertilizasyondan 6-8 gün sonra serumda pozitif ölçülür. 7-10. haftalar arasında kandaki en yüksek değerine ulaşır. hCG hormonun vücutta ilk metabolizasyon yeri karaciğerdir. β alt birimi böbreklerde parçalanır. İdrarda ölçülen hCG formu β -hCG'dir.(51) α subunitinin yarılanma ömrü β subunitinden daha kısadır. Bu nedenle doğum sonrası kandaki β -hCG daha geç kaybolur.

2.1.1.5. hCG-Anöploidi İlişkisi

Anöploidi için yapılan antenatal taramalarda hCG ölçümüne birinci trimesterde PAPP-A ve fetal ense saydamlığı ölçümü, ikinci trimesterde ise inhibin-A, östriol ve α -fetoprotein eklenerek değerlendirilir. Down Sendromu ile ilişkili gebeliklerde serum hCG ve β -hCG düzeyleri yüksek izlenmektedir. Trizomi 18'li gebelerde ise hCG düzeyi düşük izlenmektedir (52).

Down sendromuyla ilişkili gebeliklerde hCG'nin tüm subunitlerinin üretiminin arttığı bilinse de β alt biriminin daha çok üretildiği gösterilmiştir. Çalışmalarda Down sendromlu gebelerde maternal kanda hCG'nin en az 2.0 MoM arttığı gösterilmiştir (Tablo 1), (53).

Tablo 1. Anöploidili gebeliklerde serum markerlarının değişimi

	NT	Serbest β -hCG	PAPP-A
Trizomi 21	2.5↑	2.2 MoM↑	0.5 MoM↓
Trizomi 13	2.5↑	0.5 MoM↓	0.3 MoM↓
Trizomi 18	3.5↑	0.3 MoM↓	0.5 MoM↓
Turner Sendromu	7.0↑	1.0 MoM	0.5 MoM↓

Knight ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ikinci trimesterde β -hCG'nin serum seviyesinin Down sendromlu olmayan bir gebede daha çok değişkenlik göstermesi nedeniyle hCG'ye göre daha yüksek yanlış pozitiflik riski olduğunu tespit etmiştir (54). Birinci trimesterde β -hCG daha yüksek hassasiyete sahiptir (55).

hCG'nin idrarla atılan metaboliti olan β -hCG-core fragment (cf)'nin Down sendromlu gebelerde ikinci trimesterde idrardaki miktarı artar. Hiperglikolize hCG'nin idrardaki miktarı da β -hCG-cf 'ye kıyasla daha az hastada tespit edilmiş olmakla beraber artmaktadır (56).

Anöploidi taramasında hCG'nin başarısı gebelik yaşı ilerledikçe artar. 10. haftada en düşüktür. Gebelik haftası ilerledikçe hassaslığı artar. 13.haftada en üst seviyeye ulaşır. İkinci trimesterde bakılan hCG'nin, birinci trimesterde bakılan β -hCG'ye göre Down sendromlu gebeleri yakalamada daha üstün olduğu gösterilmiştir (55).

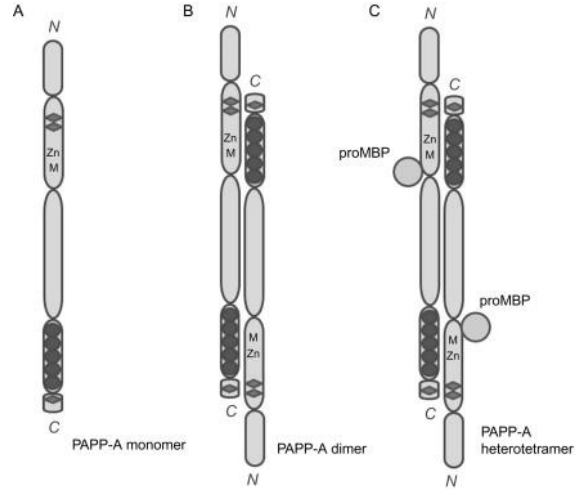
2.1.2. Maternal Serum Gebelikle İlişkili Plazma Proteini-A(PAPP-A)

Gebelikle ilişkili plazma proteini-A maternal kanda bulunan polipeptid yapıda bir moleküldür. 1547 aminoasitten üretilen PAPP-A plasentadan ve desidua tabakasından üretilir (57, 58). 1974'te ilk kez gebe serumunda izole edildiği için gebelikle ilişkili plazma proteini olarak adlandırılmıştır (59). Gebeliğin 30.gününde maternal kanda tespit edilebilir (60).

PAPP-A sadece gebeliğe özgü olmayıp erkeklerin ve gebe olmayan kadınların kanında da düşük konsantrasyonda bulunmaktadır. Endometriumda, osteoblastlarda, overin granüloza hücrelerinde ve damar düz kas hücrelerinde sentezlenmektedir (61, 62). PAPP-A geni 9q33.1 kromozomunda lokalizedir (63)

2.1.2.1. PAPP-A'nın Molekül Yapısı

Plasentadan salınan PAPP-A proeozinofilik majör temel protein(proMBP) ile 2 PAPP-A ve 2 proMBP kovalent bağ kuracak şekilde tetramer olarak maternal kanda bulunur (Şekil 3), (64). Proteolitik aktivitesi olan metalloproteinaz moleküldür.



Şekil 3. PAPP-A heterotetramer yapısı

PAPP-A proteini 5 bölgeden oluşur. N-terminal bölge 243 aminoasit içerir ve laminin G benzeri bölge olarak adlandırılır. Laminin G benzeri bölge çevre moleküllerle birçok etkileşim yapar ve molekülün aktivitesinden sorumludur (65). PAPP-A'nın insülin benzeri büyüme hormonu bağlayıcı proteininden (IGFBP) sorumlu bölgesi metzincin proteaz olarak adlandırılır. IGFBP-5 proteazı bulunur. (66)PAPP-A'nın 3. Bölgesinin görevi tam olarak anlaşılamamıştır. 4.bölgesi yüzeylere bağlanmada görev yapan tamamlayıcı kontrol proteindir (67). 5. ve son bölgesi kalsiyuma bağlanmaktan sorumlu olan C terminal bölgesidir (68).

PAPP-E/ PAPP-A2

2000'li yıllarda iki farklı çalışma grubu birbirinden habersiz olarak PAPP-E veya PAPP-A2 olarak adlandırdıkları proteinini tanımlamışlardır. 1.kromozomdan kodlanan bu protein plasentadan üretilir. PAPP-A2 IGFBP-5 proteazı olarak görev yaptığı gösterilmiştir (69,70).

2.1.2.2. PAPP-A Klinik Önemi

Klinikteki en önemli kullanım alanı birinci trimester anöploidi taraması dışında bazı çalışmalarda fetal anomalili gebeliklerde, intrauterin gelişme geriliği olan gebelerde, düşük ile sonuçlanan gebeliklerde, erken doğum tehdidi olan gebelerde de düşük olduğu gözlenmiştir (71, 72)

Preeklampitik gebelerde kanda PAPP-A düzeyi yüksek bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda maternal kanda PAPP-A yüksekliğinin hipertansiyon ve proteinüriden önce ortaya çıktığı gösterilmiştir (73). Plasenta akreata spektrumu (PAS) mevcut gebelerin ilk trimesterdeki PAPP-A seviyeleri değerlendirildiğinde anlamlı yükseklik izlenmiştir (74).

PAPP-A insülin benzeri büyüme hormonu-1 (IGF-1) aktivatörüdür. IGFBP-4 ve IGFBP-5'i parçalayarak IGF-1'i aktive eder. IGF regülasyonu ile büyüme ve gelişme için önemli bir molekül olduğu gösterilmiştir (75).

Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interlökin 1- β gibi sitokinler proinflamatuvar süreçte fibroblastlarda PAPP-A salınımını indükler (76).

Sağlıklı hücrelerin malign değişim göstermesinde temel olarak mutasyonlarla başlamış olsa da IGF'lerin tümör büyümesi, invazyonu, metastazında önemli rol oynadığı gösterilmiştir. PAPP-A, IGFBP-4 proteazı olarak IGF aktivasyonunda rol alarak onkojen bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (77). Yapılan çalışmalarda over, böbrek, akciğer ve meme kanserlerinde eksprese edildiği gösterilmiştir (78–81).

İnsan cildinin yaralanması sonrası epidermis tabakasındaki miyofibroblastlarda PAPP-A üretiminin arttığı gösterilmiştir. Bu da PAPP-A'nın yara iyileşmesi sürecinde lokal etkisi olduğunu göstermektedir (82).

Yapılan çalışmalarda PAPP-A'nın aterosklerotik plaklarda bulunduğu gösterilmiştir. Rüptüre olan plakların ekstraselüler matriksindeki PAPP-A nedeniyle akut koroner sendromlu hastalarda serum PAPP-A seviyesi arttığı görülmüştür. Akut koroner sendrom tanısının plak instabilitesinin başlarında koyulabileceği düşünülmüştür (83).

2.1.2.3. PAPP-A-Anöploidi İlişkisi

Gebeliğin ilk trimesterinde anne kanında hızla yükselen PAPP-A'nın Down sendromlu gebelerde normal gebelere göre 3 kat düşük olduğu tespit edilmiştir (84). Bu sayede Antenatal Down sendromu taramasında kullanılabileceği düşünülmüş ve yapılan çalışmalarda sadece PAPP-A kullanarak %52'sinin tespit edilebildiği görülmüştür (85). Down sendromu taramasında PAPP-A 10.haftada en yüksek başarı

oranına sahiptir ve sonrasında düşmeye başlar (55). Down sendromlu gebelerde genellikle PAPP-A MoM değerinin 0,5'ten düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 1).

14.gebelik haftasından sonra Down sendromlu olan ve olmayan gebelerdeki PAPP-A seviyeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadığından PAPP-A ikinci trimesterde tarama amacıyla kullanılamaz (86).

Anöploidilerden en sık görüneni Trizomi 21 olması nedeniyle PAPP-A ile ilgili çalışmalar daha çok Down sendromu üzerine yapılmıştır. Trizomi 13 ve trizomi 18'li gebelerde de benzer şekilde PAPP-A'nın ilk trimesterde normal gebelere göre düşük seyrettiği gösterilmiştir (87).

2.1.2.4. Vücut sıvılarında PAPP-A düzeyi

Gebelerde maternal kanda PAPP-A yüksekliği ilk kez gebeliğin 28. Gününde görülür. Giderek artan PAPP-A düzeyi termde maksimum seviyeye ulaşır. Birinci trimesterde ikiye katlanma süresi yaklaşık 3-4 gündür (88). Doğum sonrası elimine edilirken yarı ömrü 52.9 ± 25.8 saattir (89).

Amniyotik sıvıda, kolostrumda ve fetal dolaşımında eser miktarda PAPP-A olduğu tespit edilmiştir.

Menstrüel siklusun proliferatif ve sekretuar fazları değerlendirildiğinde kandaki PAPP-A seviyeleri benzer bulunmuştur. Endometriumdaki düzeylerine bakıldığında ise sekretuar evrede proliferatif evreye göre daha yüksek PAPP-A tespit edilmiştir. Bu durum PAPP-A'nın endometriumdan salgılandığını düşündürmektedir (90).

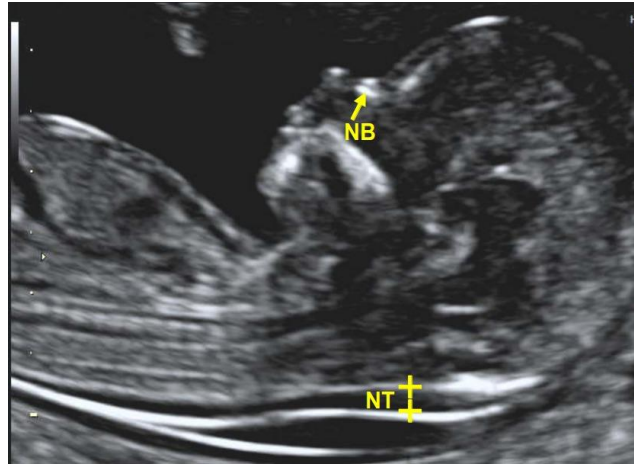
Sağlıklı folikül içerisinde de foliküler faz boyunca artan PAPP-A olduğu tespit edilmiştir. Ovulasyon öncesi pik yapan PAPP-A seviyesi sekretuar faz boyunca değişmez (88).

Seminal sıvı ve periton sıvısında da PAPP-A bulunmuştur. Seminal sıvıdaki PAPP-A seviyesi ile bireyin fertilitesi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (88).

2.1.3. Fetal Ense Saydamlığının (NT) Ultrasonografik Ölçümü

Fetal ense saydamlığı (NT), 1.trimesterde fetal başın arkasındaki subkutan sıvı koleksiyonunun tüm vücudu kaplayıp kaplamadığına bakılmaksızın ölçülmesidir (91). NT ile eş zamanlı olarak fetüsün baş-popo uzunluğu (CRL) da ölçülür. CRL ile gebelik haftası standardize edilerek aynı gebelik yaşındaki gebelerin medyan değeri ile oranlanarak MoM değeri bulunur. 45mm bir fetus için 2.1mm 95 persentili ifade ederken CRL 84mm olan bir fetus için 2.7mm 95 persentili ifade eder (92)

Fetal TIP Derneği (FMF) standardize edilmiş bir NT ölçümü için kriterler belirleyen kılavuzlar yayınlamıştır. Optimal NT ölçümü için fetüs fetal baş ve üst toraks tüm ekranı kaplayacak şekilde midsagittal plana alınır. Baş nötral pozisyonda olmalıdır. Amniyon zarı ile fetal cilt sınırı net ayırt edilebilmelidir. İmleçler ense saydamlığını tanımlayan çizgilerin üzerine sıvı görüntüsü üzerinde imleç gözükmeyecek şekilde yerleştirilmelidir. Cilt altı sıvının en kalın olduğu yerden en az 3 ölçüm yapılmalı ve en kalın ölçüm kabul edilmelidir.



Şekil 4. Sagittal kesitte NT ölçümü ultrasonografik görüntüsü

NT ölçümü yapılabilmesi için fetüsün CRL'sinin 45mm ile 84 mm arasında olması gerekmektedir. 11 hafta ile 13 hafta 6 gün arasında ölçülmesi önerilmektedir. Sadece NT ölçümü ile Trizomi 21'lerin %70'i, NT ölçümüne maternal yaş eklenerek de %75'i tespit edilebilmektedir (92). 11 haftadan öncesinde kalbin 4 oda-3 damar yapısının incelenmesi, kranial kemiklerin incelenmesi, mesane varlığının değerlendirilmesi mümkün değildir. Bu sebeple majör organ anomalileri ile NT

ölçümünün de en erken 11.haftada yapılması önerilmektedir. 14.gebelik haftasından sonra NT kalınlığı giderek azalacağından 14.hafta sonrasında önerilmemektedir.

NT artışı trizomi 21 dışında trizomi 13, trizomi 18, Turner sendromu, diğer kromozomal anomaliler, genetik sendromlar için önemli belirteçtir. Aynı zamanda konjenital kardiyak anomali açısından da uyarıcı olmalıdır (93).

2.1.3.1. NT Kalınlık Artışının Patofizyolojisi

Kalbin 4 oda 3 damar yapısındaki bozukluklar ve buna bağlı kalp yetmezliği olan fetüslerde NT artışı izlenmektedir. Çalışmalar kromozomal anomali olsun ya da olmasın NT artışı olan fetüslerde kardiyak anomali görülme sıklığının arttığını göstermiştir (94)

Amnion zarı rüptüründe fetal gövdenin sıkışmasına bağlı, diyafram hernili fetüste mediastende basınç artışına bağlı, iskelet displazili fetüste toraksın dar olmasına bağlı olarak baş boyun bölgesinde venöz konjesyon görülür. Venöz konjesyona bağlı NT kalınlık artışı tespit edilebileceği çalışmalarda gösterilmiştir. (95–97).

Ekstraselüler matriksin proteinlerinin çoğu 13,18 ve 21.kromozomlardan kodlanmaktadır. Kromozomal anomalili fetüslerde ya da ekstraselüler matriksin içeriğinin değişmesine neden olabilecek başka metabolik hastalığı olan fetüslerde NT kalınlık artışı izlenebilmektedir (98).

NT kalınlık artışının bir başka nedeni olarak juguler lenfatik sistemde lenfatik akışı bozacak şekilde olan damarsal anomaliler gösterilmiştir. Turner sendromunda lenfatik hipoplazi görülmekte ve NT kalınlık artışına sebep olmaktadır.(99) Nöromüsküler bozukluklarda da azalmış fetal hareketlere bağlı lenfatik drenaj azalmakta ve NT kalınlık artışı görülebilmektedir (100). Fetal anemi, hipoproteinemi, konjenital enfeksiyon gibi durumlarda da NT kalınlığında artış izlenebildiği çalışmalarda gösterilmiştir (101)

2.2. Gebeliğin Perinatal Komplikasyonları ve Sonuçları

Preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), erken doğum, gestasyonel diyabet (GDM), düşük doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı gibi perinatal komplikasyonlar, fetüslerde görülen kromozomal bozukluklar gibi sosyal ve ekonomik sorunları beraberinde getirmektedir. Bahsedilen bu durumlar maternal veya fetal morbidite veya mortaliteyle ilişkili olabilmektedir.

2.2.1. Preeklampsi

Preeklampsi, 20.gebelik haftasından sonra görülen kan basıncı yüksekliğine proteinüri ve end-organ hasarının eşlik ettiği klinik tablodur (102). %8-15 gebelikte görülüp 100.000 canlı doğumda bir maternal mortaliteye neden olmaktadır. Maternal ve fetal, morbidite veya mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir (103).

Fizyopatolojisi net olarak aydınlatılamamış olan komplikasyonlardan biridir. Plasentasyon sürecindeki trofoblast invazyonundaki defektler sonucunda uteroplakental endotel hasarı ortaya çıkması en çok kabul gören mekanizmadır (104).

Hiç doğum yapmamış olmanın preeklampsi riskini multipar gebelere göre 2 ile 3 kat arttırdığı gösterilmiştir (105). Önceki gebelikte preeklampsi/eklampsi öyküsü, kronik hipertansiyon, ileri anne yaşı, adolesan gebelik, çoğul gebelik, maternal böbrek hastalığı, gestasyonel/pregestasyonel diyabet, in vitro fertilizasyon (IVF) gebelik, mol hidatiform, gebelikler arası geçen sürenin uzun olması vasküler hastalıklar gibi faktörler preeklampsi gelişme riskinin artırır (106).

Preeklampsi end-organ hasarına bağlı multisistemik tutulum gösterebilen bir klinik tablodur. Çoklu organ tutulumu nedeniyle de çeşitli morbiditelere neden olabilmektedir. Plasental yetmezliğe bağlı IUGR, fetal distres gibi fetal morbiditeler görülme sıklığı artmaktadır. Preeklampsinin şiddetli özellik gösteren preeklampsiye ilerlemesi durumunda kan basıncı değişikliklerine bağlı olarak intrakraniyal kanama, ensefalopati, akut böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği, plasenta dekolmanı gibi mortalitesi yüksek durumlar ortaya çıkma riski artar. Preeklampsi konvülsiyonlarla komplike hale gelerek eklampsi; hemoliz, trombositopeni ve hepatik hasarla birlikte seyrettiğinde ise HELLP sendromu gibi klinikler ortaya çıkar.

Serebral kanlanmanın bozulmasına bağlı olarak birçok nörolojik semptom ortaya çıkar. Endotel hasarının generalize görülmesi sonucunda serebral vazospazm ortaya çıkar ve geri dönüşümlü posterior lökensefalopati sendromu (PRES) ortaya çıkar. PRES 'in herniasyona ilerleyip mortaliteyi artırma riski mevcuttur (107)

Gebeliklerinde preeklampsisi geçiren kadınların hayatları boyunca kronik böbrek ve kardiyovasküler hastalığa sahip olma riski normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur. Peripartum ve postpartum kardiyomiyopati gelişme riski artmıştır (108). Preeklampsisi öyküsü olan kadınlarda ileriki yaşamlarında diyabet gelişme riskinde artış gözlenmiştir (109). Eklamptik nöbet geçiren hastalarda bilişsel fonksiyonlarda bozulma olduğunu gösteren çeşitli yayınlar mevcuttur. Beyaz cevherde ortaya çıkan lezyonların uzun süre sebat ettiği gösterilmiştir.

Hem devam eden gebelik sürecinde hem de postpartum dönemde çeşitli morbidite ve mortalitelere yol açabilen preeklampsinin önceden tespit edilmesi ve gelişmesinin önlenmesi oldukça önemlidir. Preeklampsiyi öngörmeye kullanılan bazı testler Tablo 2’de listelenmiştir.

Tablo 2. Preeklampsiyi öngörmeye kullanılan testler

Kan basıncı ölçümü	Diyastolik basınç 85mm/hg üzeri(110)
Fibronektin düzeyi	Endotel hasarına bağlı fibronektin düzeyinde artış(111)
Ürik asit düzeyi	Vazospazma bağlı olarak glomerüler filtrasyon azalır. Serum ürik asit düzeyi artar.(112)
Homosistein	Yüksekliği-preeklampsisi gelişimi arasında korelasyon.(113)
İmmünolojik Faktörler	TNF- α , IL-1, IL-10(114)
Plasental peptitler	PAPP-A, insan plasental laktojen (HPL), inhibin-A(73,115)
Doppler Ultrasonu	Uterin arter direncinde artış (116)

2.2.2. İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGR)

İntrauterin gelişme geriliği (IUGR), fetüs ağırlığının gebelik haftasına göre beklenen ağırlığın 10 persentilin altında olması durumudur (117). IUGR olgularının çoğunda sebep fetüse yetersiz oksijen besin, hormon taşınmasına neden olan uteroplasental yetmezliktir. Uteroplasental yetmezlik dışında kromozomal anomaliler ve intrauterin enfeksiyonlar da IUGR’a neden olur. Etyolojiden bağımsız olarak tüm IUGR olgularında perinatal morbidite ve mortalite artmıştır.

Baş çevresinin karın çevresine oranının artmış olduğu asimetric IUGR, genellikle uteroplasental yetmezlik durumunda gözlenir. Fetal kanın hayati organlara dağıtılması nedeniyle karın çevresinde haftasına göre gerilik izlenir. IUGR'lı fetüslerin %70-80'inde asimetric tip görülür (118)

Baş çevresi ile karın çevresinin aynı oranda geri kaldığı simetric IUGR, intrauterin enfeksiyonlar, kromozomal anormallikler nedeniyle görülür. %20-30 oranında simetric tipte IUGR izlenir. Beyin hücrelerinin sayısının azalmasına bağlı nörolojik gelişimde patolojiler izlenir (118)

IUGR'lı yenidoğan normal yenidoğan ile karşılaştırıldığında asfiksi, mekonyum aspirasyonu sendromu, respiratuar distres sendromu, masif pulmoner hemoraji, kronik akciğer hastalığı, hipoglisemi, hipokalsemi, hiperviskozite, intraventriküler hemoraji, sepsis, nekrotizan enterokolit gibi morbiditesi ve mortalitesi yüksek patolojilerin görülme sıklığı anlamlı oranda artmaktadır.(119) IUGR'lı yenidoğanların uzun dönem sonuçlarına bakıldığında insülin direnci artışı, esansiyel hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve psikiyatrik bozukluk görülme riskinde artış tespit edilmiştir (120).

IUGR'ın erken dönemde tespit edilmesinde doppler ultrasonografi en önemli tanı aracıdır. Uteroplasental akımı girişimsel işlem yapmadan değerlendirmeyi sağlar. Doppler ultrasonu ile doğru zamanda tanınarak uygun şekilde yönetilmesi ile perinatal mortalite ve morbiditede azalma sağlanır.

Hem perinatal hem de uzun dönem için ciddi komplikasyonları olan IUGR tablosunu mümkün olduğu kadar gelişmeden önce tespit etmek ve ilerlemesini önlemek perinatolojinin önemli bir amacıdır. IUGR'ı öngörmede faydalı olabileceği gösterilmiş doppler ultrasonografi dışında biyokimyasal markerlar Tablo 3'te listelenmiştir.

Tablo 3. IUGR'ı öngörmede kullanılabilecek biyokimyasal markerlar

PAPP-A	IGFBP proteazı. Düşüklüğü büyümeyi olumsuz etkiler (75).
İnhibin-A	IUGR plasentada inhibin-A ekspresyonu azalmış (121).
AFP (α -fetoprotein)	2 MoM üzerinde IUGR riski artar (122).
PlGF (Plasental büyüme Faktörü)	Azalması IUGR açısından risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcut (123).
ADAM-12	Düşük olan hastalarda IUGR daha sık (124).
Plasental protein 13	IUGR'lı hastalarda azalmaktadır (125).
VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü)	IUGR'lı fetüste azalmış uteroplental perfüzyona cevaben ekspresyonu arttığı düşünülmekte (126).

2.2.3. Preterm Doğum

20 hafta ile 36 hafta 6 gün arasında gerçekleşen doğumlar preterm doğum olarak adlandırılır (127). Bu haftalarda gerçekleşen doğumun nedeni servikste açılmaya ve silinmeye neden olacak kuvvette ve sıklıkta uterin kasılmalar (preterm eylem) olabileceği gibi maternal veya fetal iyilik halinin bozulması nedeniyle iyatrojenik olarak da gerçekleşebilir. Preterm doğumların %20'sinin preterm eylem dışı sebeplerle gerçekleştiği gösterilmiştir (128). Preterm doğumların etyolojik dağılımları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasına göre 20 hafta, 27 hafta 6 gün arası olan doğumlar ileri derecede erken preterm doğum olarak adlandırılır. 28 hafta ile 31 hafta 6 gün arası çok erken preterm doğum olarak adlandırılmaktadır. 32 hafta ile 33 hafta 6 gün arası gerçekleşen doğumlar orta derecede preterm doğum olarak adlandırılmaktadır. 34 hafta ile 36 hafta 6 gün arasındaki doğumlar ise geç preterm doğum olarak adlandırılmaktadır (129).

Tablo 4. Preterm doğumun etyolojik dağılımı

Etyoloji	Görülme oranı
Spontan preterm eylem	%30-50
Erken membran rüptürü	%5-40
Çoğul gebelik	%10-30
Preeklampsi/Eklampsi	%12
Antepartum kanama	%6-9
IUGR	%2-4
Diğer nedenler	%8-9

2.2.3.1. Preterm Doğum Risk Faktörleri

Gebenin önceki gebeliğinde erken doğum yapmış olması erken doğum riskini arttırdığı gösterilmiştir (130). Termde gerçekleşen doğumun da sonraki gebeliklerde erken doğum riskini azalttığını destekleyen çalışmalar mevcuttur. Spontan abortus veya indüklenmiş abortus öyküsü olan kadınlar özellikle abort öyküsü 2.trimesterde gerçekleştiyse sonraki gebeliklerinde preterm doğum riskini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (131).

Gebelikler arasında geçen sürenin azalması he IUGR hem de preterm doğum riskini arttırmaktadır. Gebelikler arasında geçen süre uzadıkça risk azalmaktadır (132).

Çoğul gebeliklerin intrauterin hacim artışına bağlı uterin gerimin artması ve servikal yetmezlik gelişmesi gibi mekanizmalar nedeniyle preterm doğum görülme riski artmıştır. IVF yöntemiyle elde edilen gebeliklerde tekil gebelik dahi olsa preterm doğum riski yüksek bulunmuştur (133).

Koryoamniyonit gibi intrauterin enfeksiyonlar sonucu inflamasyon sonucu ortaya çıkan inflamatuvar sitokinler uterus kontraksiyonlarını arttırıcı etki göstererek preterm doğum riskini ortaya çıkarır. Aseptomatik bakteriürinin mekanizması belirlenememiş olmakla birlikte preterm eylemi indüklediğini destekler bulgular mevcuttur (134). Periodontal enfeksiyon durumunda periodontal patojenlerin veya inflamatuvar sitokinlerin plasentaya ulaşması sonucu erken doğum riskini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (135).

20 yaş altı ve 40 yaş üzeri gebelerde preterm doğum riski yüksek bulunmuştur (136). Genetik faktörlerin de erken doğum riski üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Fiziksel aktivite ve koitusun preterm eylemi tetikleyici etkisiyle ilgili birbiriyle farklı sonuçları destekleyen birçok çalışma yapılmıştır. Genel kanı her ikisinin de preterm eylem üzerine etkisi olmadığı yönündedir (137, 138).

Gebelikte sigara kullanımının plasenta dekolmanı, plasenta previa, IUGR, erken membran rüptürü gibi gebelik komplikasyonlarını arttırmasının yanı sıra myometriumdaki oksitosin reseptörleri üzerinden preterm eylemi arttırıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (139). Maternal stres, anksiyete, ruhsal travma, depresyon gibi durumlarda stresin fetoplasental dokularda kortikotropin salgılatan hormon (CRH)

salgılanmasını arttırdığı gösterilmiştir. CRH ise lokal etki ile prostaglandin sentezini arttırarak uterus kontraksiyonlarını tetiklemektedir (140).

Leiomyom, adenomyozis gibi uterin patolojileri olan ya da arkuat, septat, unikornual, bikornual uterus, uterin didelfis gibi konjenital uterin anomalilerin de preterm doğum riskini arttırdığı görülmüştür (141). Serviksin kısılılığı veya daha önce serviksin cerrahi eksizyonu da erken doğum riskini arttıran faktörlerden biridir (142, 143).

Annenin diyabet, kronik böbrek hastalığı, kronik hipertansiyon gibi vasküler yapıyı etkileyen kronik hastalıklara sahip olmasının iyatrojenik erken doğuma neden olmasının yanı sıra aynı zamanda spontan preterm doğum riskini de arttırdığı gösterilmiştir (144).

IUGR, polihidramnios, makrozomi, fetal anomali, erkek cinsiyet gibi fetal faktörler de normal bir gebeliğe göre preterm doğum riskini arttıran nedenler arasında gösterilmiştir (145, 146).

2.2.3.2. Preterm Doğum Öngörmede Kullanılabilecek Markerlar

Perinatal ölümlerin %75'inde etyoloji preterm doğum olarak gösterilmiştir (147). Prematür doğan bebekler kronik akciğer hastalığı, ciddi nöral hasar, yenidoğan sepsisi dahil birçok olumsuz klinik için risk altındadır. İlerleyen yaşlarında duyuşsal ve motor bozukluklar, öğrenme güçlüğü ve davranış sorunları ile karşılaşma riskleri yüksektir (148).

Preterm doğumun getirdiğı çok sayıda perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltmak için preterm doğumun öngörülmesi ve önlenmesi perinatolojinin önemli hedeflerinden biridir. Preterm doğum öngörüsünde kullanılabilecek markerlar Tablo 5'te listelenmiştir.

Tablo 5. Preterm eylem öngörüsünde kullanılabilecek markerlar

Fibronektin	Mekanik travma ya da inflamasyon sonucu amniyon sıvısı ve plasentada artar. 50ng/ml üzeri preterm doğum açısından uyarıcıdır (149).
Akut faz reaktanları	Kullanımı için çalışmaya ihtiyaç var (150)
AFP	1.ve 2.trimesterde artışı erken doğum için anlamlı (151)
İnterlökin-6	Amniyotik sıvıda 11.3ng/dl üzerinde olması intrauterin enfeksiyon göstermekte (152)
Ferritin	2.ve 3.trimesterde artışı preterm doğum için risk artışı

2.2.4. Gestasyonel diyabet

Gebelik öncesi olmayan ilk tanıyı gebelikte alan glikoza karşı intolerans durumu gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) olarak adlandırılır (153). Diyet özellikleri değiştirilerek veya insülin tedavisi ile geri döndürülebilir. Farklı popülasyonlar arasında görülme sıklığı %1-%14 arasında değişmektedir (154).

Kadındaki pankreas hücrelerindeki β hücrelerindeki fonksiyon bozukluğu nedeniyle glikoza karşı tolerans gelişmesi, insülinin yetersiz kalması ile GDM kliniği ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda insan lökosit antijeni-G (HLA-G) molekülünün otoimmün mekanizmalar ile β hücrelerinin fonksiyonunun bozulmasında ve diyabet patofizyolojisinde rolü olduğu gösterilmiştir (155).

GDM hem maternal hem fetal ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. Organogenez döneminde kan şekeri düzeyi kontrolsüz olan gebelerde konjenital malformasyon gelişme riski 2-4 kat artar (156). Fetüsün perinatal dönemde karşılaşacağı komplikasyonlar arasında fetal makrozomi, buna bağlı preterm doğum, omuz distozisi, sinir paralizileri; yenidoğan döneminde ise hipoglisemi, hiperbilirubinemi, respiratuar distres sendromu (RDS) sayılabilir. Açıklanamayan fetal ölümün önemli sebeplerinden biri GDM'dir (157, 158). Uzun dönem sonuçlarına bakıldığında obezite, bilişsel gelişimde bozukluk, bozulmuş glikoz toleransı/ tip 2 diyabet görülme riskinin prenatal dönemde GDM öyküsü olmayan bireylere göre artmış olduğu gösterilmiştir (159).

Gebeliğinde GDM tanısı alan gebelerde doğum sonrası dönemde bozulmuş glikoz toleransı, tip 2 diyabet, sonraki gebeliklerinde GDM görülme riski artmıştır (160). Kontrolsüz diyabet durumunda diyabetik retinopati, diyabetik nefropati gibi komplikasyonlar ortaya çıkar. Nefropatinin etkisiyle uteroplental yetmezlik, preeklampsi, IUGR gelişme riski artmıştır (161). Gestasyonel diyabette gebe olmayan kişiye göre daha düşük kan şekeri değerlerinde diyabetik ketoasidoz gelişebilmektedir. GDM'li hastalarda ketoasidoz gelişme sıklığı nadir olsa da geliştiğinde %20 fetal ölümle sonuçlanmaktadır (162).

T.C. Sağlık Bakanlığı Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi'nde GDM taraması ile ilgili önerilere yer verilmiştir. GDM açısından riskli olan gebelerin ilk değerlendirilmeleri sırasında açlık kan şekeri (AKŞ) bakılması önerilir. AKŞ

126mg/dl ve üzerinde olan gebeler diyabet tanısı almaktadır. 100-126mg/dl arasında olan hastalara 75g oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması önerilir. 75g OGTT değerlendirmesi negatif sonuçlanana gebelere ve risk faktörü olmayan gebelere 24-28.gebelik haftaları arasında 75g OGTT tanı testi önerilir.

75g OGTT tanı testinde en az 8 saatlik (istenilen optimal 10 saat) açlık sonrası gebenin açlık kan şekere bakılır. 75g glukoz 100-200cc su içerisinde tek seferde içirilir. Hastanın tolere etmesini kolaylaştırmak için içerisine yarım limon sıkılabilir. Glikozu içtikten 60 dakika sonrasında ve 120 dakika sonrasında kan glikoz değerleri ölçülür. AKŞ<92mg/dl, 1.saat kan şekeri düzeyi<180mg/dl, 2.saat kan şekeri düzeyi<153mg/dl olması beklenmektedir. Ölçülen değerlerin en az birinde sınırı aşan değer mevcutsa GDM tanısı konur.

GDM'nin kan şekeri ile ve OGTT ile taranması dışında 1.ve 2.trimesterde maternal serumda bakılan bazı biyobelirteçlerin seviyeleri değerlendirilerek de öngörülebileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur. GDM'li gebelerde plasentadan ve yağ dokusundan spesifik bazı moleküllerin salgılandığı gösterilmiştir. Bu biyobelirteçler anne serumunda veya idrarında tespit edilebilir ve GDM öngörüsünde kullanılabilir (163).

Retinol bağlayıcı protein-4 (RBP4), cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), afamin, yağ asidi bağlayıcı protein-4 (FABP-4), adiponektin gebeliğin başlarında maternal kanda tespit edilebilen biyokimyasal markerlardır. Ayrıca visfatin, omentin, fetuin-A, leptin, ficolin-3 gibi moleküller 3.trimesterde GDM tanısında kullanılabilecek moleküllerdir (163).

2.2.5. Düşük Doğum Ağırlığı

2500 gram ve altında canlı olarak doğan bebekler düşük doğum ağırlıklı bebekler olarak sınıflandırılır. Yenidoğanın düşük doğum ağırlıklı olması intrauterin gelişme geriliğinden ya da normal gebelik sürecini tamamlayamadan doğmasından kaynaklanabilir. Düşük doğum ağırlığı yenidoğanda mortalite ve ciddi morbiditelerin en önemli nedenlerinden birisidir (164). Doğum ağırlığındaki 100 g artışın yenidoğan mortalitesinde %36 düşüşü sağladığı gösterilmiştir (165).

APGAR skoru: 1953'te Virginia Apgar tarafından geliştirilen; yenidoğanı kalp atış hızı, solunum, cilt rengi, kas tonusu ve uyarılara refleks yanıtı açısından değerlendiren puanlama sistemidir. Yenidoğan doğumdan sonra 1.dakika, 5.dakika ve 10.dakikada değerlendirilir. 5.dakikada 7-10 arası skor alan bebek normal olarak kabul edilir. 5.dakikada 0-3 arası puan alan yenidoğanların mortalite riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir.(166) APGAR skorunun hesaplanmasında başvuru klinik bulgular Tablo 6'da belirtilmiştir.

Tablo 6. APGAR puanı hesaplanmasında başvuru klinik bulgular

	0 puan	1 puan	2 puan
Görünüm	Mavi-Mor	Sadece gövde pembe	Pembe
Nabız	Yok	<100 atım/dk	>100 atım/dk
Uyarana yanıt	Yok	Yüz buruşturma	Aktif çekilme, ağlama
Tonus	Hipotonik	Ekstremitelerde fleksiyon	Aktif hareket
Solunum	Yok	Düzensiz, zayıf ağlama	Güçlü ağlama

2.2.6. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine Yatışın Sonuçları

Yenidoğanın kısa süreli dahi olsa yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) yatışı hem yenidoğan için hem aile için fiziksel ve psikolojik morbiditeleri beraberinde getirmekte hem de ekonomik açıdan yüksek maliyetlere neden olmaktadır. Ailede hasta bir bebeğe sahip olma, bebekten fiziksel ve duygusal olarak izole edilmiş olma gibi faktörler artmış stres, kaygı, travma düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (167).

YYBÜ'ne yatan bebeklerde yatışta herhangi bir sepsis bulgusu olmaması ve 48 saat sonrasında sepsis kliniğinin ortaya çıkması nazokomiyal sepsis olarak adlandırılır (168). Yenidoğanın immünolojik sisteminin yeterince gelişmemiş olması, YYBÜ'nde gerçekleştirilen multiple invaziv girişimler, nazokomiyal enfeksiyon etkenlerinin antibiyotik dirençlerindeki artış gibi sebeplerle nazokomiyal sepsisin %7.5 gibi yüksek mortalite oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (169).

Yenidoğanda normal nörolojik olgunlaşma için hem çevresel hem endojen nörolojik uyarıların optimal olması önem arz etmektedir. Anne baba ile fiziksel ve duygusal temastan uzak, travmatik uyarıların mevcut olduğu YYBÜ ortamının bebeğin nörolojik gelişimini ve organizasyonunu etkilediği gösterilmiştir (170).

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Çalışmamız 01.01.2020 ve 31.12.2022 tarihleri arasındaki 3 yıllık sürede Karadeniz Teknik Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine birinci trimester tarama testi için başvuran ve doğumlarını kliniğimizde yapan hastalar arasında retrospektif olarak yürütülmüştür. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı çalışmaya başlamadan önce 27/03/2023 tarih ve 2023/20 karar no ile alınmıştır.

3.2. Hasta Seçimi

Son 3 yıl süre içinde hastanemiz polikliniğine başvurarak birinci trimester tarama testi yaptıran ve doğumlarını hastanemizde gerçekleştiren gebeler çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların bilgileri hastanemiz otomasyon sisteminden alınmış ve not edilmiştir. Özgeçmişinde;

1. Çoğul gebelik
2. Kronik hipertansiyon tanılı olma
3. Diyabetes mellitus tanısı olması
4. Otoimmün hastalık tanısı olması
5. Romatizmal hastalık tanısı olması
6. Kronik böbrek yetmezliği tanısı olması
7. Müllerian kanal anomalisi
8. Gebeliği erken dönemlerinde düşük tehdidi geçirmiş olma
9. Fetal anomali
10. Fetal kromozomal anomali

bulunan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Hastaların birinci trimester tarama testindeki serbest β -hCG, PAPP-A MoM değerleri, doğum haftaları, yenidoğan doğum ağırlıkları, 1.dakika ve 5.dakika APGAR skorları, YYBÜ yatış ihtiyaçları, umbilikal ven kan gazı pH değerleri, gebeliğin perinatal komplikasyonları veri tabanında araştırıldı ve not edildi.

Hastaların birinci trimester tarama testindeki serbest β -hCG ve PAPP-A MoM değerleri Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda PRISCA programı ile hesaplanmıştır.

Yenidoğan APGAR skorları ve YYBÜ yatış kararları doğuma eşlik eden Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı hekimleri tarafından verilmiştir.

3.3. Verilerin Analizinde Kullanılan İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS 22.version programı kullanılarak yapılmış ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. Perinatal komplikasyonların varlığına göre oluşacak gruplardaki serum serbest β -hCG ve PAPP-A oranı karşılaştırılması için Student-T testi kullanılmıştır. Non-parametrik veriler için ise ki-kare testi ile karşılaştırmalar yapılmıştır. Korelasyon analizine dahil edilen değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Pearson testi ile hesaplandı.

4. BULGULAR

Veri tabanı analizinde toplam 2297 doğum gerçekleşmişti. Birinci trimester kombine tarama testini 1518 hasta hastanemizde yaptırmamıştı. 93 hasta doğumunu viabilite sınırı olan 24 hafta altında yapmıştı. Bu nedenle bu olgular çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma kriterlerine uygun 670 hastanın verisi son analize alındı. Bu hastaların demografik özelliklerinin ve karakteristikleri Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Çalışmaya dahil edilen gebelerin demografik özellikleri ve karakteristikleri

	Ortalama/Ortanca Değerler
Yaş	30,78±5,16(18-45)
Gravida	2(1-9)
Parite	1(0-6)
VKİ	29,97±5,20(16,75-53,42)
Doğum haftası	38,03±1,80(26-41,4)
Doğum ağırlığı	3141,24±536,91g (780-4510)
1.dakika APGAR	6(1-10)
5.dakika APGAR	8(4-10)
Kan gazı pH	7,34±0,05(6,91-7,50)
Serbest β-hCG MoM	1,03±0,65(0,13-6,04)
PAPP-A MoM	1,07±0,62(0,14-5,21)
Serbest β-hCG MoM/PAPP-A MoM oranı	1,15±0,87(0,08-10,52)

Çalışmaya dahil edilen 670 olgunun ortalama yaşı 30,78±5,16 (18-45) idi. Vakaların gravidalarının ortanca değeri 2(1-9), paritelerinin ortanca değeri 1(0-6) olarak saptandı. Hastaların vücut kitle indeksleri (VKİ) ortalaması 29,97±5,21(16,75-53,42) olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen gebelerin doğum haftalarının ortanca değeri 38(26-41) idi. Yenidoğanların doğum ağırlıkları ortalama 3141,24 ±536,91(780-4510) gram idi. Yenidoğanların 1.dakika APGAR puanlarının ortanca değeri 6(1-10), 5.dakika APGAR puanlarının ortanca değeri 8(4-10) olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen 670 gebenin umbilikal ven kan gazı ortalama pH değeri 7,34±0,05(6,91-7,50) idi.

Olguların birinci trimester tarama testleri değerlendirildiğinde serbest β -hCG MoM değerlerinin ortalaması $1,03 \pm 0,65(0,13-6,04)$ olarak hesaplandı. Taramadaki PAPP-A MoM değerlerinin ortalamasının $1,07 \pm 0,62(0,14-5,21)$ olduğu gözlemlendi. Birinci trimester tarama testinde serbest β -hCG MoM/ PAPP-A MoM oranı değerlendirildiğinde bu oran ortalama $1,15 \pm 0,87(0,08-10,52)$ olarak hesaplandı.

670 hastanın 566(%84,5) tanesinin doğumu 37 hafta ile 40 hafta 6 gün arasında, termde gerçekleşmişti. 77(%11,5) hastanın doğumu preterm eylem nedeniyle ya da iyatrojenik sebeplerle 34 hafta ile 36 hafta 6 gün arasında (geç preterm) gerçekleşmişti. 28 hafta ile 33 hafta 6 gün (erken preterm) arasında doğumu gerçekleşen hastaların sayısı 18(%2,7) idi. Çalışmaya dahil edilen 2(%0,3) hastanın doğumu 28 haftadan önce (ileri derecede erken preterm), 7 (%1) hastanın doğumu 41.gebelik haftasından sonra(postterm) gerçekleşmişti.

Çalışmaya dahil edilen 670 olgunun 104(%15,5) tanesinin doğumu vajinal yolla, 566(84,5) tanesinin doğumu sezaryen doğum ile gerçekleşmişti. Sezaryen ile doğum yapan 566 hastanın 228(%40,28) inde sezaryen endikasyonu geçirilmiş uterin cerrahi idi.

Yenidoğanların 336(%50,2) tanesi kız, 334(%49,8) tanesi erkek idi. Doğum sonrası yenidoğanların 400(%59,7) tanesi anne yanında, 370(%40,3) tanesi YYBÜ'nde takip edilmişti.

670 hastanın 14(%2,1) tanesi doğum öncesi gestasyonel hipertansiyon tanısı almıştır. 42(%6,3) hastanın preeklampsi tanısı mevcuttur. Hastaların 52(%7,8) tanesi preterm eylem nedeniyle 37 haftadan öncesinde doğum yapmıştır. 116(17,3) hasta GDM tanısıyla takip edilmiştir. 33(4,9) hastanın fetüslerinde gebelik sürecinde IUGR gelişmiştir. 2 tanesi aşağı yerleşimli plasenta, 5 tanesi plasenta previa, 5 tanesi plasenta akreata spektrumu olmak üzere toplamda 12(%1,79) hastada plasental anomali görülmüştür.

Çalışmamıza dahil edilen ve gebeliğinde IUGR gelişen hastaların birinci trimester tarama testleri karşılaştırıldığında IUGR tanısı olan ve olmayan hastalar arasında serbest β -hCG MoM ve serbest β -hCG MoM/PAPP-A MoM değerlerinin oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. IUGR'lı gebelerin serum PAPP-A MoM değerleri IUGR olmayan gebelere göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. ($0,87 \pm 0,34$) ($p=0,01$)

Gebelik hipertansiyonu (GHT) tanısı alan 14 hastanın birinci trimester PAPP-A MoM, serbest β -hCG MoM ve serbest β -hCG MoM/PAPP-A MoM değerlerinin oranı açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Gebeliğinde preeklampsi gelişen hastaların birinci trimesterdeki β -hCG ve PAPP-A MoM ve serbest β -hCG MoM/PAPP-A MoM oranları preeklampsi gelişmeyen gebelerle kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

37 haftanın öncesinde doğum eylemine giren gebeler miadında doğuranlar ile karşılaştırıldığında β -hCG MoM, PAPP-A MoM ve serbest β -hCG MoM/PAPP-A MoM oranları açısından anlamlı fark görülmemiştir.

GDM tanısı alan hastaların β -hCG MoM, PAPP-A MoM ve serbest β -hCG MoM/PAPP-A MoM oranları GDM gelişmeyen olgularla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. İdiyopatik polihidramniyos tanısı alan 25 gebenin β -hCG MoM, PAPP-A MoM ve serbest β -hCG MoM/PAPP-A MoM oranları açısından farkı saptanmadı.

Plasenta previa, aşağı yerleşimli plasenta veya plasenta akreata spektrumu tanısı alan gebelerin birinci trimesterdeki β -hCG MoM değerleri anlamlı derecede yüksek idi. ($p=0,03$) PAPP-A MoM ve serbest β -hCG MoM/PAPP-A MoM oranında ise fark saptanmadı.

Gebelerin serbest β -hCG MoM, PAPP-A MoM değerleri ve serbest β -hCG MoM/PAPP-A MoM oranları ile yenidoğanın YBÜ yatış ihtiyacı gelişmesi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen gebelerden kız fetüse gebe olanların serum serbest β -hCG MoM ve serbest β -hCG MoM/PAPP-A MoM oranı erkek fetüse gebe hastalara göre anlamlı derecede yüksek idi. PAPP-A MoM değerinde ise farklılık saptanmadı.

Tablo 8. Gebelik komplikasyonları gelişen hastaların β -hCG MoM, PAPP-A MoM değerleri ve serbest β -hCG MoM/PAPP-A MoM oranlarının sağlıklı gebelerle kıyaslanmasında p değerleri

Klinik bulgu		Serbest β -hCG MoM		PAPP-A MoM		Serbest β -hCG/PAPP-A oranı	
		Ortalama	P değeri	Ortalama	P değeri	Ortalama	P değeri
IUGR	Var=33(%4,9)	0,89($\pm$ 0,48)	0,23	0,87($\pm$ 0,34)	0,01	1,11($\pm$ 0,61)	0,76
	Yok=637(%95,1)	1,03($\pm$ 0,66)		1,08($\pm$ 0,63)		1,16($\pm$ 0,88)	
GHT	Var=14(%2,1)	0,79($\pm$ 0,76)	0,17	0,81($\pm$ 0,37)	0,10	1,19($\pm$ 1,27)	0,86
	Yok=656(%97,9)	1,03($\pm$ 0,65)		1,08($\pm$ 0,63)		1,15($\pm$ 0,86)	
Preeklampsi	Var=42(%6,3)	0,99($\pm$ 0,69)	0,68	0,99($\pm$ 0,71)	0,38	1,15($\pm$ 0,74)	0,99
	Yok=628(93.7%)	1,03($\pm$ 0,65)		1,08($\pm$ 0,61)		1,15($\pm$ 0,88)	
Preterm eylem	Var= 52 (%7,8)	0,99($\pm$ 0,64)	0,68	1,04($\pm$ 0,61)	0,70	1,14($\pm$ 0,79)	0,94
	Yok=618(%92,2)	1,03($\pm$ 0,65)		1,07($\pm$ 0,62)		1,16($\pm$ 0,88)	
GDM	Var= 116(%17,3)	0,99($\pm$ 0,65)	0,48	1,11($\pm$ 0,85)	0,60	1,13($\pm$ 0,72)	0,71
	Yok=554(%82,7)	1,03($\pm$ 0,65)		1,06($\pm$ 0,56)		1,16($\pm$ 0,90)	
Polihidramniyos	Var=25(%3,7)	1,08($\pm$ 0,88)	0,77	1,11($\pm$ 0,73)	0,77	1,05($\pm$ 0,68)	0,53
	Yok=645(%96,3)	1,02($\pm$ 0,64)		1,07($\pm$ 0,62)		1,16($\pm$ 0,87)	
Plasental anomali	Var=12(%1,7)	1,42($\pm$ 0,76)	0,03	1,12($\pm$ 0,66)	0,77	1,56($\pm$ 0,92)	0,10
	Yok=658(%98,2)	1,02($\pm$ 0,65)		1,07($\pm$ 0,62)		1,15($\pm$ 0,87)	
Yenidoğan takibi	YDYBÜ=370(%40,3)	0,97($\pm$ 0,60)	0,06	1,07($\pm$ 0,64)	0,97	1,11($\pm$ 0,91)	0,26
	Anne yanı=400(59,7)	1,06($\pm$ 0,68)		1,07($\pm$ 0,61)		1,18($\pm$ 0,83)	
Fetal cinsiyet	Kız=336(%50,2)	1,12($\pm$ 0,64)	<0,01	1,11($\pm$ 0,66)	0,10	1,25($\pm$ 0,98)	0,01
	Erkek=334(%49,8)	0,93($\pm$ 0,65)		1,03($\pm$ 0,57)		1,06($\pm$ 0,73)	

Hastaların 1.trimester serbest β -hCG MoM, PAPP-A MoM değerleri ve serbest β -hCG MoM/PAPP-A MoM oranları ile yenidoğanın 1.ve 5.dakika APGAR puanları ve umbilikal ven kan gazı pH değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 9. Serbest β -hCG MoM, PAPP-A MoM ve serbest β -hCG MoM/PAPP-A MoM oranı ile yenidoğan sonuçlarının korelasyonu

		1.dakika APGAR	5.dakika APGAR	Kan gazı pH
Serbest β-hCG MoM	pearson correlation	-0,009	0,009	-0,039
	p değeri	0,82	0,81	0,32
PAPP-A MoM	pearson correlation	0,024	0,015	0,058
	p değeri	0,53	0,69	0,14
Serbest β-hCG MoM/PAPP-A MoM oranı	pearson correlation	0,024	0,052	0,002
	p değeri	0,52	0,18	0,95

Hastaların doğumu sırasında umbilikal venden alınan kan gazı pH değerleri ile yenidoğanın 1.ve 5.dakika APGAR puanları arasında anlamlı düzeyde korelasyon mevcuttu. ($p<0,01$, $p=0,01$) Kan gazı pH değeri ile YYBÜ yatışı gerekliliği arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 10. Umbilikal ven kan gazı pH'ı ile yenidoğan sonuçlarının korelasyonu

		1.dakika APGAR	5.dakika APGAR	Yenidoğan takibi
Kan gazı pH	pearson correlation	0,159	0,113	-0,72
	p değeri	<0,01	0,01	0,069

Yenidoğanların YBÜ yatış ihtiyacı gelişip gelişmemesi ile 1.ve 5.dakika APGAR puanları arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. ($p<0,01$, $p<0,01$)

Tablo 11. 1.ve 5.dakika APGAR puanları ile YYBÜ yatışı gereği korelasyonu

		1.dakika APGAR	5.dakika APGAR
Yenidoğan takibi	pearson correlation	-0,538	-0,530
	p değeri	<0,01	<0,01

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda birinci trimester tarama testindeki maternal serum PAPP-A MoM değerleri IUGR ile komplike gebeliklerde anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık. Plasental yerleşim anomalisi ve invazyon anomalisi ile komplike gebeliklerde ise β -hCG MoM değerleri anlamlı derecede yüksek idi. Yine çalışmamızda fetal cinsiyetin serum serbest β -hCG MoM ve serbest β -hCG MoM/PAPP-A MoM oranını etkilediğini saptadık. Preeklamps, GHT, IUGR, preterm eylem, GDM, polihidramniyos ile komplike gebelikleri ve yenidoğanın yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacını öngörmeye maternal serum β -hCG MoM /PAPP-A MoM oranı etkinliği olmadığını saptadık.

Birinci trimester tarama testindeki serbest β -hCG MoM ve PAPP-A MoM değerlerinin perinatal sonuçlarla ilişkisini araştıran çok sayıda literatür çalışması olmakla beraber bu iki değerin birbirine oranının perinatal sonuçları öngörmeye faydası ile ilgili çalışma literatürde bulunmamaktadır. İran’da yapılan retrospektif çalışmada serbest β -hCG MoM /PAPP-A MoM oranının 3 ve üzeri olduğu gebelerin Down Sendromlu fetüs açısından yüksek riskli olduğu gösterilmiştir (171). Bu oranın anöploidi açısından prediktif değeri olması bizi gebeliğin perinatal sonuçlarıyla ilişkisini araştırmaya teşvik etmiştir.

2002’de yapılan bir çalışmada serbest β -hCG ve PAPP-A değerleri 5 persentilin altındaki gebeler preeklamps açısından değerlendirilip serbest β -hCG düşüklüğü anlamlı bulunmamıştır. Ancak PAPP-A değeri 5 persentilin altında olan gebelerde anlamlı oranda preeklamps izlenmiştir (172). Farklı çalışmalarda ise PAPP-A düzeyinin preeklampsili gebelerde proteinüriden ve tansiyon yüksekliğinden önce yükseldiği gösterilmiştir (173). 2019’da yapılan başka bir çalışmada yüksek β -hCG düzeylerinin preeklamps riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (174). Biz çalışmamızda PAPP-A ya da serbest β -hCG ile preeklamps gelişimi arasında anlamlı ilişki göstermemiştik. PAPP-A ve serbest β -hCG ile preeklamps gelişimi açısından literatürde anlaşmazlık olduğu gözlenmektedir.

Yine 2002 yapılan aynı çalışmada IUGR açısından değerlendirilen hastalarda hem serbest β -hCG hem de PAPP-A değerlerinin 5 persentilin altında olduğu görülmüştür ($p=0,008$, $p<0,001$) (172). Okmeydanı Eğitim ve Araştırma

Hastanesi'nde yapılan çalışma PAPP-A düşüklüğünün IUGR ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Serbest β -hCG ile IUGR gelişen gebeler arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (175). Bizim çalışmamızda da PAPP-A düşük gebelerde IUGR görülme sıklığı anlamlı oranda artmıştır. Bu bulgumuz literatürü destekler niteliktedir. Ancak β -hCG ile IUGR gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Amerika'da yapılan bir çalışmada 95 persentilin üzerindeki serbest β -hCG düzeylerinde spontan erken doğum oranlarının anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Düşük β -hCG'nin preterm eylem riskiyle ilişkisi bulunmamıştır (176). Ancak literatürde bizim çalışmamızda olduğu gibi β -hCG ile erken doğum eylemi arasında ilişki gösterilemeyen çalışmalar da mevcuttur (8, 72).

Bizim çalışmamızda erken doğum eylemi ile ilişkisi gösterilmemiş olan PAPP-A molekülündeki düşüklüğün preterm eylem riskindeki artışla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (172, 177).

Donovan ve arkadaşları serbest β -hCG veya PAPP-A moleküllerinin GDM ile ilişkisini değerlendiren 13 çalışmayı içeren bir meta analiz yayınladılar. Meta analiz sonucunda GDM gelişen kadınlarda ilk trimesterde hem PAPP-A hem de serbest β -hCG düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu izlendi (178). Bizim çalışmamızda ne serbest β -hCG ne de PAPP-A ile GDM gelişimi arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Veri analizi sırasında gebelerin perinatal komplikasyonlarını not ederken idiyoPATİK polihidramniyos tanısı olan gebelerin sayısı göze çarptığı için polihidramniyos tanısını da analizimize ekledik. Ancak serbest β -hCG ya da PAPP-A değerlerinin ikisi de sağlıklı gebelerden anlamlı farklılık göstermedi. Literatüre baktığımızda benzer şekilde Hırvatistan'da yapılan çalışmada da serbest β -hCG düzeyi ile polihidramniyos arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir (179). PAPP-A düzeyi ile polihidramniyos gelişmesi riskini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda aşağı yerleşimli plasenta, plasenta previa ya da plasenta akreata spektrumu tanılarından herhangi birini alan hastalar ile normal plasenta yerleşimli gebeler birinci trimesterdeki serbest β -hCG ve PAPP-A MoM değerleri açısından karşılaştırıldılar. Sadece serbest β -hCG MoM değeri plasental anomalisi olan gebelerde anlamlı derecede yüksek bulundu. Oysa literatürde yapılan çalışmalarda PAS tanılı gebelerin birinci trimesterdeki PAPP-A seviyelerinde

anlamli derecede yuikseklik saptanmıştır (74, 180, 181). Plasenta previa, PAS veya her iki tanıyı birlikte alan hastaların serum β -hCG düzeylerini değerlendiren çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde normal plasentalı gebelere göre yuikseklik tespit edilmiştir. Farklı olarak değerlendirme ikinci trimesterdeki kan düzeyleri üzerinden yapılmıştır (182).

2022 yılında Ankara’da yaptığı çalışmada PAPP-A MoM değeri 0,95 altında olan gebelerde yenidoğanın YBÜ yatış riskinin arttığı gösterilmiştir ($p<0,001$). Serum β -hCG düzeyleri ile YYBÜ yatış riski arasında anlamli ilişki gösterilmemiştir (183). Danimarka’da yapılan bir çalışmada ise hem serum β -hCG hem de PAPP-A değerlerindeki düşüklük YYBÜ yatış ihtiyaı açısından anlamli bulunmuştur (184). Bizim alışmamızda her iki molekül için de YYBÜ ihtiyaı açısından anlamli ilişki g sterilmemişti.

İzmir’de yapılan ve 2022 yılında yayınlanan çalışmada maternal kandaki serbest β -hCG ve PAPP-A düzeyleri ile fetal cinsiyet arasında anlamli ilişki saptanmamıştır.(185) Başka bir çalışmada araştırmacılar kız fetüse gebe olan annelerde hem serbest β -hCG hem de PAPP-A düzeylerinin erkek fetüse gebe kadınlara göre anlamli derecede yuiksek olduğunu bulmuştur (186). Bizim alışmamızda kız fetüse gebe kadınlarda moleküllerden sadece serbest β -hCG değerinde anlamli yuikseklik tespit edildi. Literatür arasında tutarsızlık olsa da fetal cinsiyetin serbest β -hCG ve PAPP-A değerlerinin fetal cinsiyetten etkileniyor oluşunun anöploidi taramalarının sonuçlarını etkileyeceğini düşündürmektedir.

Yine İzmir’de yapılan aynı çalışmada 5.dakika APGAR puanları ile serbest β -hCG ve PAPP-A değerleri arasında anlamli korelasyon saptanmıştır (185). Danimarka’da yapılan çalışmada ise düşük PAPP-A değeri ile 5.dakika APGAR skorunun 7 ve altında olması arasında anlamli korelasyon izlenmiştir. Serbest β -hCG ile APGAR puanı arasında ise ilişki saptanmamıştır (184). Bizim alışmamızda her iki çalışmadan farklı olarak kadınların serum marker düzeyleri ile APGAR puanları arasında korelasyon saptanmadı.

Danimarka’daki başka bir çalışmada umblikal ven pH<7,15 ile 1.dakika APGAR puanı 7 ve altında olan olgular arasında anlamli ama düşük korelasyon olduğunu göstermiştir (187). Bizim alışmamızda da umblikal ven pH değeri ve 1. ve

5.dakika APGAR puanları arasında düşük olmasına rağmen anlamlı korelasyon olduğu gösterildi.

Çalışmanın Limitasyonları

Retrospektif çalışma dizaynı, birinci trimester tarama testi yaptıran gebelerin yaklaşık yarısının başka hastanelerde doğum yapmış olması nedeniyle yüksek vaka kaybı ve sınırlı vaka sayısı çalışmamamızın en önemli limitasyonlarıdır. Kliniğimiz doğumhanesinin tadilata girmiş olması nedenli fiziki şartlarda bozulma, vajinal doğum planında olan hastaları çevre kliniklere yönlenmesine ve yüksek vaka kaybına neden olmuştur. Aynı zamanda üçüncü basamak merkez olmamız sebebiyle mükerrer sezaryenli ya da spontan vajinal doğuma engel maternal morbiditeleri olan olguların bölgedeki diğer hastanelerden tarafımıza yönlendirilmesi sezaryen doğum oranımızın yüksek olmasına neden olmaktadır. Yine hastanemizdeki YYBÜ'nin bakım çalışmaları nedeniyle geçişi ünite kliniğimizden uzak bloğa kurulmuştur. Takibinde şüpheli durumlar gözlenen yenidoğanlar, kliniğinin bozulması durumunda müdahalenin yavaşlamaması için stabil hale getirilene kadar kısa süreli YYBÜ'nde takip edilmektedir. Bu fiziki koşullar YYBÜ'nde takip oranının yüksek gözükmesine neden olmuştur.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda yenidoğan 1.ve 5.dakika APGAR skorları, kord kan gazı pH değerleri ve yenidoğanın yoğun bakım ihtiyacı ile birinci trimester maternal serum serbest β -hCG MoM, PAPP-A MoM ve bunların oranı arasında da anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca bu değerlerle gebeliği komplike eden GHT, IUGR, preterm eylem, GDM ve polihidramniyos, kliniği arasında anlamlı ilişki saptamadık.

İncelediğimiz parametreler arasında sadece fetal cinsiyetler arasında serbest β -hCG MoM/PAPP-A MoM oranının farklı olduğunu gözlemledik. Kız fetüslerde bu oran anlamlı derecede yüksek bulundu. Yine serbest β -hCG MoM değeri plasental anomali ve plasental invazyon anomali olan gebelerde anlamlı derece de yüksek idi. Birinci trimesterde PAPP-A düşüklüğü saptanan gebelerde ilerleyen gebelik haftalarında IUGR gelişme riski artmış görünmektedir.

Birinci trimester tarama testindeki biyokimyasal belirteçler anöploidi dışında perinatal komplikasyonları ve fetal cinsiyeti öngörmeye faydalanabilecek gibi görülmektedir. Klinik kullanıma geçmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Cuckle H. Rethinking second-trimester Down-syndrome screening in the cell-free DNA era. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2019 Oct 1;54(4):431–6.
2. Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, Neveux LM, Malone FD, Ball RH, et al. Comparison of Serum Markers in First-Trimester Down Syndrome Screening. *Obstet Gynecol* . 2006;108:1192–9.
3. Antsaklis P, Fasoulakis Z, Theodora M, Diakosavvas M, Kontomanolis EN. Association of Low Maternal Pregnancy-associated Plasma Protein A with Adverse Perinatal Outcome. *Cureus*. 2019 Jun 17;
4. Westergaard JG, Sinosich MJ, Bugge M, Madsen LT, Teisner B, Grudzinskas JG. Pregnancy-associated plasma protein A in the prediction of early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol*. 1983 Jan 1;145(1):67–9.
5. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* . 1992;304:867–9.
6. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-Trimester or Second-Trimester Screening, or Both, for Down's Syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2001–11
7. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free β -hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Human Reproduction*. 2008;23(9):1968–75.
8. 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). In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004. p. 1446–51.
9. Theofanakis C, Drakakis P, Besharat A, Loutradis D. Human chorionic gonadotropin: The pregnancy hormone and more. Vol. 18, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2017.
10. Handschuh K, Guibourdenche J, Tsatsaris V, Guesnon M, Laurendeau I, Evain-Brion D, et al. Human chorionic gonadotropin produced by the invasive trophoblast but not the villous trophoblast promotes cell invasion and is down-regulated by peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *Endocrinology*. 2007 Oct;148(10):5011–9.

11. Beck T, Schweikhart G, Stolz E. Immunohistochemical Location of HPL, SP 1 and fl-HCG in Normal Placentas of Varying Gestational Age. *Arch Gynecol.* 1986;239(2):63–74.
12. Naylor SL, Chin WW, Goodman HM, Lalley PA, Grzeschik KH, Sakaguchi AY. Chromosome Assignment of Genes Encoding the α and β Subunits of Glycoprotein Hormones in Man and Mouse. *Somatic Cell Genetics* . 1983;9(6):757–70.
13. Miller-Lindholm AK, Labenz CJ, Ramey J, Bedows E, Ruddon RW. Human Chorionic Gonadotropin-Gene Expression in First Trimester Placenta. *Endocrinology.* 1997;138(12):5459–65.
14. Stenman UH, Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Hum Reprod Update.* 2006 Nov;12(6):769–84.
15. Pierce JG, Parsons TF. Glycoprotein hormones: Structure and function. *Annu Rev Biochem.* 1981;50:465–95.
16. Faiman C, Ryan RJ, Zwirek SJ, Rubin ME. Serum FSH and HCG During Human Pregnancy and Puerperium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1968;28(9):1323–9.
17. Schalch DS, Parlow AF, Boon RC, Reichlin S. Measurement of human luteinizing hormone in plasma by radioimmunoassay. *J Clin Invest.* 1968;47(3):665–78.
18. Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reproductive Biology and Endocrinology.* 2010;24(8):102.
19. Kovalevskaya G, Genbacev O, Fisher SJ, Caceres E, O’connor JF. Trophoblast origin of hCG isoforms: cytotrophoblasts are the primary source of choriocarcinoma-like hCG. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;194(1–2):147–55.
20. Cole LA. Hyperglycosylated hCG and pregnancy failures. *J Reprod Immunol.* 2012 Mar;93(2):119–22.
21. Hamada AL, Nakabayashi K, Sato A, Kiyoshi K, Takamatsu Y, Laoag-Fernandez JB, et al. Transfection of antisense chorionic gonadotropin β gene into choriocarcinoma cells suppresses the cell proliferation and induces apoptosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2005 Aug;90(8):4873–9.
22. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: Challenging the current hypothesis. Vol. 51, *Hypertension.* 2008. p. 970–5.

23. Bahado-Singh RO, Oz U, Isozaki T, Seli E, Kovanci E, Hsu CD, et al. Midtrimester urine human chorionic gonadotropin β -subunit core fragment levels and the subsequent development of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(3pt1):738–41.
24. Lei ZM, Taylor DD, Gercel-Taylor C, Rao C V. Human chorionic gonadotropin promotes tumorigenesis of choriocarcinoma jar cells. *Trophoblast Research*. 1999;13:147–59.
25. Cole LA, Dai D, Butler SA, Leslie KK, Kohorn EI. Gestational trophoblastic diseases: 1. Pathophysiology of hyperglycosylated hCG. *Gynecol Oncol*. 2006 Aug;102(2):145–50.
26. Birken S, Glenn Armstrongs Mary Ann Gawinowicz Kolks E, Cole LA, Agosto GM, Krichevsky A, Vaitukaitis JL, et al. Structure of the human chorionic gonadotropin beta-subunit fragment from pregnancy urine. *Endocrinology*. 1988;123(1):572–83.
27. Nisula BC, Blithe DL, Akar A, Lefort G, Wehmann RE. Metabolic fate of human choriogonadotropin. *J steroid Biochem*. 1989;33(48):733–7.
28. Acevedo HF, Tong JY, Hartsock RJ. Human chorionic gonadotropin-beta subunit gene expression in cultured human fetal and cancer cells of different types and origins. *Cancer*. 1995;76(8):1467–75.
29. Iles RK. Ectopic hCG β expression by epithelial cancer: Malignant behaviour, metastasis and inhibition of tumor cell apoptosis. *Mol Cell Endocrinol*. 2007 Jan 2;260–262:264–70.
30. Butler SA, Staite EM, Iles RK. Reduction of Bladder Cancer Cell Growth in Response to hCG CTP37 Vaccinated Mouse Serum. *Oncol Res*. 2003;14:93–100.
31. Delves PJ, Iles RK, Roitt IM, Lund T. Designing a new generation of anti-hCG vaccines for cancer therapy. Vols. 260–262, *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2007. p. 276–81.
32. Matsuura S, Ohashi M, Chen HC, Shownkeen RC, Hartree AS, Reichert LE Jr, et al. Physicochemical and immunological characterization of an HCG-like substance from human pituitary glands. *Nature*. 1980;286(5774):740–1.
33. Gronowski AM, Fantz CR, Parvin CA, Sokoll LJ, Wiley CL, Wener MH, et al. Use of serum FSH to identify perimenopausal women with pituitary hCG. *Clin Chem*. 2008 Apr 1;54(4):652–6.
34. Birken S, Maydelman Y, Gawinowicz MA, Pound A, Liu Y, Hartree AS. Isolation and Characterization of Human Pituitary Chorionic Gonadotropin. *Endocrinology*. 1996;137(4):1402–11.

35. Odell WD, Griffin J. Pulsatile secretion of human chorionic gonadotropin in normal adults. *N Engl J Med*. 1987;317(27):1688–91.
36. Berndt S, Blacher S, D'Hauterive SP, Thiry M, Tsampalas M, Cruz A, et al. Chorionic gonadotropin stimulation of angiogenesis and pericyte recruitment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(11):4567–74.
37. Cronier L, Bastidet B, Hervé JC, Délèze J, Malassiné A. Gap Junctional Communication during Human Trophoblast Differentiation: Influence of Human Chorionic Gonadotropin. *Endocrinology*. 1994;135(1):402–8.
38. Wan H, Versnel MA, Cheung W yee, Leenen PJM, Khan NA, Benner R, et al. Chorionic gonadotropin can enhance innate immunity by stimulating macrophage function. *J Leukoc Biol*. 2007 Oct 1;82(4):926–33.
39. Reshef E, Lei ZM, Rao C V, Pridham DD, Cheginif N, Luborsky JL. The Presence of Gonadotropin Receptors in Nonpregnant Human Uterus, Human Placenta, Fetal Membranes, and Decidua. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(2):421–30.
40. Edelstam G, Karlsson C, Westgren M, Löwbeer C, Swahn ML. Human chorionic gonadatropin (hCG) during third trimester pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007;67(5):519–25.
41. Doheny HC, Houlihan DD, Ravikumar N, Smith TJ, Morrison JJ. Human chorionic gonadotrophin relaxation of human pregnant myometrium and activation of the BKCa channel. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003 Sep 1;88(9):4310–5.
42. Rao C V., Lei ZM. The past, present and future of nongonadal LH/hCG actions in reproductive biology and medicine. Vol. 269, *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2007. p. 2–8.
43. Goldsmiths PC, Mcgregor WG, Raymoure WJ, Kuhn RW, Jaffe RB. Cellular Localization of Chorionic Gonadotropin in Human Fetal Kidney and Liver. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* . 1983;57(3):654–61.
44. Rao C V, Li X, Toth P, Lei ZM, Cook VD. Novel Expression of Functional Human Chorionic Gonadotropin/Luteinizing Hormone Receptor Gene in Human Umbilical Cords. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(6):1706–14.
45. Srisuparp S, Strakova Z, Fazleabas AT. The Role of Chorionic Gonadotropin (CG) in Blastocyst Implantation. *Arch Med Res*. 2001;32(6):627–34.
46. Nongonadal LHhCG Receptors in Pig Functional Importance and Parallels to Human. *Semin Reprod Med*. 2001;19(1):19–30.
47. Lei ZM, Rao C V, Kornyei JL, LICHTt P, Hiatt ES, Zml B. Novel Expression of Human Chorionic Gonadotropin/ Luteinizing Hormone Receptor Gene in Brain. *Endocrinology*. 1993;132(5):2262–70.

48. Wald NI, Watt HC. Serum markers for Down's syndrome in relation to number of previous births and maternal age. *Prenat Diagn.* 1996;16(8):699–703.
49. Barnhart KT, Sammel MD, Rinaudo PF, Zhou L, Hummel AC, Guo W. Symptomatic patients with an early viable intrauterine pregnancy: hCG curves redefined. *Obstetrics and Gynecology.* 2004 Jul;104(1):50–5.
50. Seeber BE, Sammel MD, Guo W, Zhou L, Hummel A, Barnhart KT. Application of redefined human chorionic gonadotropin curves for the diagnosis of women at risk for ectopic pregnancy. *Fertil Steril.* 2006 Aug;86(2):454–9.
51. Betz D, Fane K. Human Chorionic Gonadotropin. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan; 2023.
52. Bogart MH, Pandian MR, Jones W. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn.* 1987;7(9):623–30.
53. Macri JN, Spencer K, Aitken D, Garver K, Buchanan PD, Muller F, et al. First-trimester free beta (hCG) screening for Down Syndrome. *Prenat Diagn.* 1993;13(7):557–62.
54. Knight GJ, Palomaki GE, Neveux LM, Fodor KK, Haddow JE. hCG and the free beta-subunit as screening tests for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 1998;18(3):235–45.
55. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technology Assessment .* 2003;7(11):1–77.
56. Cuckle H. Biochemical screening for Down syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2000;92(1):97–101.
57. Kristensen T, Claus Oxvig ls, Ole Sand il, Niels Peter Hundahl Mraller ll, Sottrup-Jensenll L. Amino Acid Sequence of Human Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Derived from Cloned cDNA. *Biochemistry.* 1994;33(6):1592–3.
58. Sun IYC, Overgaard MT, Oxvig C, Giudice LC. Pregnancy-associated plasma protein a proteolytic activity is associated with the human placental trophoblast cell membrane. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2002 Nov 1;87(11):5235–40.
59. Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol.* 1974;118(2):223–36.

60. Casals E, Aibar C, Maria Martínez J, Borrell A, Soler A, Ojuel J, et al. First-trimester Biochemical Markers for Down Syndrome. *Prenat Diagn.* 1999;19:8–11.
61. Bischof P, Schindler AM, Wyss R, Herrmann WL, Sizonenko PC. Progesterone Dependence and Extratrophoblastic Origin of Pregnancy-Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) in Early Pregnancy. *Arch Gynecol.* 1986;237(3):109–16.
62. Bayes-Genis A, Schwartz RS, Lewis DA, Overgaard MT, Christiansen M, Oxvig C, et al. Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-4 Protease Produced by Smooth Muscle Cells Increases in the Coronary Artery After Angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:335–41.
63. Pilz A, Woodward K, PovEy S, Abbott C. Comparative Mapping of 50 Human Chromosome 9 Loci in the Laboratory Mouse. *Genomics.* 1995;25(1):139–49.
64. Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Kristensen L, Sottrup-Jensen L. Isolation and characterization of circulating complex between human pregnancy-associated plasma protein-A and proform of eosinophil major basic protein. *Biochim Biophys Acta.* 1994;1201:415–23.
65. Boldt HB, Glerup S, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Oxvig C. Definition, expression, and characterization of a protein domain in the N-terminus of pregnancy-associated plasma protein-A distantly related to the family of laminin G-like modules. *Protein Expr Purif.* 2006;48(2):261–73.
66. Overgaard MT, Bold HB, Laursen LS, Sottrup-Jensen L, Conover CA, Oxvig C. Pregnancy-associated Plasma Protein-A2 (PAPP-A2), a Novel Insulin-like Growth Factor-binding Protein-5 Proteinase. *Journal of Biological Chemistry.* 2001 Jun 15;276(24):21849–53.
67. Reid KB, Day AJ. Structure-function relationships of the complement components. *Immunol Today.* 1989;10(6):177–80.
68. Aster JC, Simms WB, Zavala-Ruiz Z, Patriub V, North CL, Blacklow SC. The folding and structural integrity of the first LIN-12 module of human Notch1 are calcium-dependent. *Biochemistry.* 1999 Apr 13;38(15):4736–42.
69. Overgaard MT, Bold HB, Laursen LS, Sottrup-Jensen L, Conover CA, Oxvig C. Pregnancy-associated Plasma Protein-A2 (PAPP-A2), a Novel Insulin-like Growth Factor-binding Protein-5 Proteinase. *Journal of Biological Chemistry.* 2001 Jun 15;276(24):21849–53.
70. Farr M, Strübe J, Kocourek A, Geppert HG, Kocourek A, Mahne M, et al. Pregnancy-associated plasma protein-E (PAPP-E) 1. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1493(3):356–62.

71. Papamichail M, Fasoulakis Z, Daskalakis G, Theodora M, Rodolakis A, Antsaklis P. Importance of low Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) levels during the first trimester as a predicting factor for adverse pregnancy outcomes: A Prospective Cohort Study of 2636 Pregnant Women. *Cureus*. 2022 Nov 8;14(11).
72. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin- β , pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Oct;191(4):1452–8.
73. Fialova L, Malbohan IM. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects. *Bratisl Lek Listy*. 2002;103(6):194–205.
74. Wang F, Chen S, Wang J, Wang Y, Ruan F, Shu H, et al. First trimester serum PAPP-A is associated with placenta accreta: a retrospective study. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Mar 1;303(3):645–52.
75. Laursen LS, Overgaard MT, Söe R, Boldt HB, Sottrup-Jensen L, Giudice LC, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A. *FEBS Lett*. 2001;504(1–2):36–40.
76. Resch ZT, Chen BK, Bale LK, Oxvig C, Overgaard MT, Conover CA. Pregnancy-Associated Plasma Protein a Gene Expression as a Target of Inflammatory Cytokines. *Endocrinology*. 2004 Mar;145(3):1124–9.
77. Baxter RC. IGF binding proteins in cancer: Mechanistic and clinical insights. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(5):329–41.
78. Mansfield AS, Visscher DW, Hart SN, Wang C, Goetz MP, Oxvig C, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A expression in human breast cancer. *Growth Hormone and IGF Research*. 2014 Dec 1;24(6):264–7.
79. Maruschke M, Reuter D, Koczan D, Hakenberg OW, Thiesen HJ. Gene expression analysis in clear cell renal cell carcinoma using gene set enrichment analysis for biostatistical management. *BJU Int*. 2011 Jul;108(2 B).
80. Tanaka Y, Kobayashi H, Suzuki M, Hirashima Y, Kanayama N, Terao T. Genetic downregulation of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) by bikunin reduces IGF-I-dependent Akt and ERK1/2 activation and subsequently reduces ovarian cancer cell growth, invasion and metastasis. *Int J Cancer*. 2004 Apr 10;109(3):336–47.
81. Bulut I, Coskun A, Ciftci A, Cetinkaya E, Altiay G, Caglar T, et al. Relationship between pregnancy-associated plasma protein-A and lung cancer. *American Journal of the Medical Sciences*. 2009;337(4):241–4.

82. Chen BK, Leiferman KM, Pittelkow MR, Overgaard MT, Oxvig C, Conover CA. Localization and regulation of pregnancy-associated plasma protein A expression in healing human skin. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003 Sep 1;88(9):4465–71.
83. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR Jr, et al. Associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2001;345(14):1022–9.
84. Aitken DA, McCaw G, Crossley JA, Berry E, Connor JM, Spencer K, et al. First-trimester biochemical screening for fetal chromosome abnormalities and neural tube defects. *Prenat Diagn*. 1993;13(8):681–9.
85. Benn PA. Advances in prenatal screening for Down syndrome: II first trimester testing, integrated testing, and future directions. *Clin Chim Acta*. 2002;324(1–2):1–11.
86. Cuckle HS, Van Lith JMM. Appropriate Biochemical Parameters in First-trimester Screening for Down Syndrome. *Prenat Diagn*. 1999;19:505–12.
87. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1999;13(4):231–7.
88. Sinosich MJ, Saunders DM. Potential role of pregnancy-associated plasma protein-A in human reproduction. *J Reprod Immunol*. 1987;10(1):55–65.
89. Bischof P, Amaudruz M, Weil-Franck C, Baeriswyl JP, Weil A, Hermann WL, et al. The disappearance rate of Pregnancy-Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) after the end of normal and abnormal pregnancies. *Arch Gynecol*. 1984;236(2):93–8.
90. Bischof P, Associate R, Duberg S, Fellow R, Schindler AM. Endometrial and plasma concentrations of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A). *Br J Obstet Gynaecol*. 1982;89(9):701–3.
91. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy.
92. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group *Lancet*. 1998;352(9125):343–6.
93. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn*. 2002;22(4):308–15.

94. Hyett J, Moscoso G, Nicolaides K. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet.* 1997;69(2):207–16.
95. Daskalakis G, Sebire NJ, Jurkovic D, Snijders RJM, Nicolaides KH. Body stalk anomaly at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 1997;10(6):416–8.
96. Sebire NJ, Snijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal Nuchal Translucency Thickness at 10-14 Weeks' Gestation and Congenital Diaphragmatic Hernia. *Obstet Gynecol.* 1997;90(6):943–6.
97. Souka AP, Snijders RJM, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;11(6):391–400.
98. von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in human fetuses with trisomy 21, 18, and 13 at 12-18 weeks and in a trisomy 16 mouse. *Anat Embryol (Berl).* 1998;197(2):105–24.
99. Von Kaisenberg CS, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. *Human Reproduction.* 1999;14(3):823–6.
100. Hyett J, Noble P, Sebire NJ, Snijders R, Nicolaides KH. Lethal congenital arthrogryposis presents with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 1997;9(5):310–3.
101. Lam YH, Tang MHY, Lee CP, Tse HY. Nuchal translucency in fetuses affected by homozygous α -thalassaemia-1 at 12-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;13(4):238–40.
102. Espinoza J, Vidaeff A, Pettker CM, Simhan H. ACOG Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):1492–5.
103. Roccella EJ. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1).
104. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013 Apr;25(2):124–32.
105. Luo ZC, An N, Xu HR, Larante A, Audibert F, Fraser WD, et al. The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;Suppl 1:36–45.

106. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, Al-Rubaie ZTA, Askie LM, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *The BMJ*. 2016 Apr 19;353.
107. Zeeman GG. Neurologic Complications of Pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009 Jun;33(3):166–72.
108. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: A Guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011 Mar 22;123(11):1243–62.
109. Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL, Wu CF, Ray JG, Lowe J, et al. Preeclampsia as a Risk Factor for Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *PLoS Med*. 2013 Apr;10(4).
110. Moutquin JM, Rainville C, Giroux L, Raynauld P, Amyot G, Bilodeau R, et al. A prospective study of blood pressure in pregnancy: Prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151(2):191–6.
111. Wang Z, Xiong G, Zhu Y. The predictive value of plasma fibronectin concentration on growth retardation at earlier stage of the third trimester. *J Tongji Med Univ*. 2001;21(3):253–5.
112. Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2002;24(8):628–32.
113. Cotter AM, Molloy AM, Scott JM, Daly SF. Elevated plasma homocysteine in early pregnancy: A risk factor for the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(4):781–5.
114. Rinehart, BKTerrone DA, Lagoo-Deenadayalan S, Barber WH, Hale EA, Martin JN Jr, et al. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor α , interleukin 1 β , and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(4):915–20.
115. Florio P, Ciarmela P, Luisi S, Palumbo MA, Lambert-Messerlian G, Severi FM, et al. Pre-eclampsia with fetal growth restriction: Placental and serum activin A and inhibin A levels. *Gynecological Endocrinology*. 2002;16(5):365–72.
116. Schwarze A, Nelles I, Krapp M, Friedrich M, Schmidt W, Diedrich K, et al. Doppler ultrasound of the uterine artery in the prediction of severe complications during low-risk pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2005 Jan;271(1):46–52.

117. Chauhan SP, Gupta LM, Hendrix NW, Berghella V. Intrauterine growth restriction: comparison of American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin with other national guidelines. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(4):409.e1-409.e6.
118. Lin CC, Su SJ, River LP. Comparison of associated high-risk factors and perinatal outcome between symmetric and asymmetric fetal intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(6 PART 1):1535–42.
119. Fang S. Management of preterm infants with intrauterine growth restriction. *Early Hum Dev.* 2005 Nov;81(11):889–900.
120. Levy-Marchal C, Jaquet D. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age. *Pediatr Diabetes.* 2004;5(3):147–53.
121. Mylonas I, Schiessl B, Jeschke U, Vogl J, Makrigiannakis A, Kuhn C, et al. Expression of inhibin/activin subunits alpha ($-\alpha$), beta A ($-\beta$ A) and beta B ($-\beta$ B) in placental tissue of normal and intrauterine growth restricted (IUGR) pregnancies. *J Mol Histol.* 2006 Jan;37(1–2):43–52.
122. Tancrède S, Bujold E, Giguère Y, Renald MH, Girouard J, Forest JC. Mid-Trimester Maternal Serum AFP and hCG as Markers of Preterm and Term Adverse Pregnancy Outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2015;37(2):111–6.
123. Bersinger NA, Rd RAØ. Second-and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(1):37–45.
124. Sood M, Rochelson B, Krantz D, Ravens R, He K, Carmichael J, et al. First trimester dried blood ADAM-12 as a marker for preterm severe pre-eclampsia (PEC) and intrauterine growth restriction (IUGR). *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Jan;204(1):S306.
125. Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M, Tal Y, Gibor Y, Meiri H, et al. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(1):35.e1-35.e7.
126. Barut F, Barut A, Dogan Gun B, Onak Kandemir N, Ibrahim Harma M, Harma M, et al. Intrauterine growth restriction and placental angiogenesis. *Diagn Pathol.* 2010;5:24.
127. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 171. Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol.* 2016;128:e155-e164.
128. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: Risk factors for indicated preterm births. *Am J Obstet Gynecol Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development.* 1998;178(3):562–7.

129. Althabe F, Howson CP, Kinney M, Lawn J, World Health Organization. Born too soon : the global action report on preterm birth. 112 p.
130. Bhattacharya S, Amalraj Raja E, Ruiz Mirazo E, Campbell DM, Lee AJ, Norman JE, et al. Inherited Predisposition to Spontaneous Preterm Delivery. *Obstet Gynecol.* 2010;115(6):1125–58.
131. Shah PS, Zao J, Knowledge Synthesis Group of Determinants of preterm/LBW births. Induced termination of pregnancy and low birthweight and preterm birth: A systematic review and meta-analyses. *BJOG.* 2009 Oct;116(11):1425–42.
132. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermú Dez A, Kafury-Goeta AC. Birth Spacing and Risk of Adverse Perinatal Outcomes A Meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(15):1809.
133. McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2004;82(6):1514–20.
134. Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015 Aug 7;2015(8).
135. Vergnes JN, Sixou M. Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):135.e1-135.e7.
136. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstetrics and Gynecology.* 2004 Oct;104(4):727–33.
137. Juhl M, Andersen PK, Olsen J, Madsen M, Jørgensen T, Nøhr EA, et al. Physical exercise during pregnancy and the risk of preterm birth: A study within the Danish National birth cohort. *Am J Epidemiol.* 2008 Apr;167(7):859–66.
138. Yost NP, Owen J, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy Iii GA, et al. Effect of Coitus on Recurrent Preterm Birth. *Obstet Gynecol.* 2006;107(4):793–7.
139. Egawa M, Yasuda K, Nakajima T, Okada H, Yoshimura T, Yuri T, et al. Smoking enhances oxytocin-induced rhythmic myometrial contraction. *Biol Reprod.* 2003 Jun 1;68(6):2274–80.
140. Lockwood CJ, York N. Stress-associated preterm delivery: The role of corticotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(1 Pt 3):264–6.
141. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: A systematic review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2011 Oct;38(4):371–82.

142. Iams JD, Cebrik D, Lynch C, Behrendt N, Das A. The rate of cervical change and the phenotype of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(2):130.e1-130.e6.
143. Wittmaack A, Dudley D, Boyle A. Maternal History of Cervical Surgery and Preterm Delivery: A Retrospective Cohort Study. *J Womens Health.* 2019 Nov 1;28(11):1538–42.
144. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: Meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011 May 14;342(7806).
145. Zeitlin J, Ancel PY, Larroque B, Kaminski M. Fetal sex and indicated very preterm birth: Results of the EPIPAGE study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(5):1322–5.
146. Zeitlin Researchel J, Ancel Researcher TY, Saurel-Cubizolles Researchel MJ, Papiernik Professor E. The relationship between intrauterine growth restriction and preterm delivery: an empirical approach using data from a European case-control study. *Br J Obstet Gynaecol.* 2000;107(6):750–8.
147. Swamy GK, Østbye T, Skjaerven R. Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next-generation preterm birth. *JAMA.* 2008;299(12):1429.
148. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M, EPICure Study Group. Neurologic and Developmental Disability at Six Years of Age after Extremely Preterm Birth. *N Engl J Med.* 2005;352(1).
149. Abbott DS, Hezelgrave NL, Seed PT, Norman JE, David AL, Bennett PR, et al. Quantitative fetal fibronectin to predict preterm birth in asymptomatic women at high risk. *Obstetrics and Gynecology.* 2015 May 22;125(5):1168–76.
150. Dulay AT, Buhimschi IA, Zhao G, Bahtiyar MO, Thung SF, Cackovic M, et al. Compartmentalization of acute phase reactants Interleukin-6, C-Reactive Protein and Procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis. *Cytokine.* 2015 Dec 1;76(2):236–43.
151. Yuan W, Chen L, López Bernal A. Is elevated maternal serum alpha-fetoprotein in the second trimester of pregnancy associated with increased preterm birth risk? A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2009;145(1):57–64.
152. Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Gonzalez R, Diamond MP, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and Gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(4):839–51.

153. Gestational Diabetes Mellitus, Diabetes Care. American Diabetes Association - ADA. 2004;27(1):88–90.
154. Nalan AKIŞ, Kayıhan PALA, Rukiye Çetin SEÇKİN. Gestasyonel Diyabetes Mellitus prevalansı ve ilişkili risk etmenleri. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2008;34(3):93–6.
155. Öztekin Ö. New insights into the pathophysiology of gestational diabetes mellitus: Possible role of human leukocyte antigen-G. Med Hypotheses. 2007;69(3):526–30.
156. Kitzmiller JL, Wallerstein R, Correa A, Kwan S. Preconception care for women with diabetes and prevention of major congenital malformations. Birth defects research Clinical and molecular teratology. 2010;88(10):791–803.
157. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Moelsted-Pedersen L, Westergaard JG, et al. Peri-conceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2009 Jun;32(6):1046–8.
158. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. Diabetes Care. 2009 Nov;32(11):2005–9.
159. Murray SR, Reynolds RM. Short- and long-term outcomes of gestational diabetes and its treatment on fetal development. Prenat Diagn. 2020 Aug 1;40(9):1085–91.
160. Kim C, McEwen LN, Piette JD, Goewey J, Ferrara A, Walker EA. Risk perception for diabetes among women with histories of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2007 Sep;30(9):2281–6.
161. Khoury JC, Miodovnik M, Lemasters G, Sibai B. Pregnancy outcome and progression of diabetic nephropathy. What's next?
162. Guo RX, Yang LZ, Li LX, Zhao XP. Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: Case-control study and a case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2008 Jun;34(3):324–30.
163. Lorenzo-Almorós A, Hang T, Peiró C, Soriano-Guillén L, Egido J, Tuñón J, et al. Predictive and diagnostic biomarkers for gestational diabetes and its associated metabolic and cardiovascular diseases. Cardiovasc Diabetol. 2019 Oct 30;18(1):140.
164. Mathews TJ, Menacker F, Macdorman MF, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Infant Mortality Statistics from the 2002 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. Natl Vital Stat Rep. 2002;53(10):1–29.

165. Mugford M, Szczepura A, Lodwick A, Stilwell J. Factors affecting the outcome of maternity care. II. Neonatal outcomes and resources beyond the hospital of birth. *J Epidemiol Community Health* (1978). 1988;42(2):170–6.
166. Watterberg KL, Aucott S, Benitz WE, Cummings JJ, Eichenwald EC, Goldsmith J, et al. The apgar score. *Pediatrics*. 2015 Oct 1;136(4):819–22.
167. Melnyk BM, Feinstein NF, Alpert-Gillis L, Fairbanks E, Crean HF, Sinkin RA, et al. Reducing premature infants' length of stay and improving parents' mental health outcomes with the Creating Opportunities for Parent Empowerment (COPE) Neonatal Intensive Care Unit Program: A randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006 Nov;118(5).
168. Allen U, Lee Ford-Jones ME. Nosocomial infections in the pediatric patient: An update. *Am J Infect Control*. 1990;18(3):176–93.
169. Wolach B. Neonatal Sepsis: Pathogenesis and Supportive Therapy. *Semin Perinatol*. 1997;21(1):28–38.
170. Als H. Developmental care in the newborn intensive care unit. *Curr Opin Pediatr*. 1998;10:134–42.
171. Younesi S, Amin MMT, Saadati P, Yazdani B, Jamali S, Modarresi MH, et al. Fine-tuning of routine combined first- trimester screening: The ratio of serum-free- beta-human chorionic gonadotropin (fβ β-hCG) to pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) could improve performance of down syndrome screening program, a retrospective cohort study in Iran. *Hum Antibodies*. 2020;28(3):203–10.
172. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early Pregnancy Levels of Pregnancy-Associated Plasma Protein A and the Risk of Intrauterine Growth Restriction, Premature Birth, Preeclampsia, and Stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1762–7.
173. Lin TM, Halbert SP, Spellacy WN, Berne BH. Plasma concentrations of four pregnancy proteins in complications of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1977;128(7):808–10.
174. Honarjoo M, Kohan S, Zarean E, Tarrahi MJ. Assessment of β-human-derived chorionic gonadotrophic hormone (βhCG) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) levels as predictive factors of preeclampsia in the first trimester among Iranian women: A cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Dec 4;19(1).
175. Genc S, Ozer H, Emeklioglu CN, Cingillioglu B, Sahin O, Akturk E, et al. Relationship between extreme values of first trimester maternal pregnancy associated plasma Protein-A, free-β-human chorionic gonadotropin, nuchal translucency and adverse pregnancy outcomes. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2022 May 1;61(3):433–40.

176. Soni S, Krantz DA, Blitz MJ, Vohra N, Rochelson B. Elevated maternal serum-free β -human chorionic gonadotropin (β -hCG) and reduced risk of spontaneous preterm delivery. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019 Oct 2;32(19):3191–6.
177. Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008 Feb;31(2):147–52.
178. Donovan BM, Nidey NL, Jasper EA, Robinson JG, Bao W, Saftlas AF, et al. First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Jul 1;13(7).
179. Brajenović-Milić B, Tišlarić D, Žuvić-Butorac M, Bačić J, Petrović O, Ristić S, et al. Elevated second-trimester free β -hCG as an isolated finding and pregnancy outcomes. *Fetal Diagn Ther*. 2004;19(6):483–7.
180. Thompson O, Otigbah C, Nnochiri A, Sumithran E, Spencer K. First trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy in pregnancies with abnormally invasive placentation. *BJOG*. 2015 Sep 1;122(10):1370–6.
181. Lyell DJ, Faucett AM, Baer RJ, Blumenfeld YJ, Druzin ML, El-Sayed YY, et al. Maternal serum markers, characteristics and morbidly adherent placenta in women with previa. *Journal of Perinatology*. 2015 Aug 30;35(8):570–4.
182. Berezowsky A, Pardo J, Ben-Zion M, Wiznitzer A, Aviram A. Second Trimester Biochemical Markers as Possible Predictors of Pathological Placentation: A Retrospective Case-Control Study. *Fetal Diagn Ther*. 2019 Sep 1;46(3):187–92.
183. Elmas B, Koç BL, Ersak DT, Zorlu U, Aydoğdu E, Yılmaz G, et al. The relationship between the first trimester maternal serum PAPP-A and β -hCG values and newborn intensive care needs in low-risk pregnancies. *Turk J Obstet Gynecol*. 2022 Dec 1;19(4):287–94.
184. Kirkegaard I, Uldbjerg N, Henriksen TB. PAPP-A and free β -hCG in relation to admission to neonatal intensive care unit and neonatal disease. *Prenat Diagn*. 2011 Dec;31(12):1169–75.
185. Cokmez H, Yozgat ST. The effect of fetal gender on the biochemical markers of the first-trimester screening. *Saudi Med J*. 2022 Apr 1;43(4):348–52.
186. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1999;13(4):231–7.

187. Hoffmann 'AL, Hjortdal J 0, Secher' NJ, Weile B. The relationship between Apgar score, umbilical artery pH and operative delivery for fetal distress in 2778 infants born at term. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1990;38(2):97–101.

