



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İKİNCİ TRİMESTER BİYOKİMYASAL TARAMA
TESTLERİNDE KULLANILAN BİOMARKERLARIN
PERİNATAL VE NEONATAL SONUÇLARI ÖNGÖRMEDEKİ
ROLÜ**

NİGAR ALMADADOVA
UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. SELÇUK ÖZDEN

2022 - SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İKİNCİ TRİMESTER BİYOKİMYASAL TARAMA
TESTLERİNDE KULLANILAN BİOMARKERLARIN
PERİNATAL VE NEONATAL SONUÇLARI ÖNGÖRMEDEKİ
ROLÜ**

NİGAR ALMADADOVA
UZMANLIK TEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. DR. SELÇUK ÖZDEN

2022 - SAKARYA

TEZ ONAYI

Kurum : Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Program türü : Uzmanlık Tezi
Anabilim Dalı : Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Nigar ALMADADOVA
Sınav Tarihi : **Saat:**
Tez Başlığı : İkinci Trimester Biyokimyasal Tarama Testlerinde Kullanılan Biomarkerların Perinatal ve Neonatal Sonuçları Öngörmedeki Rolü

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)	Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN		
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay dayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez ../../2022 tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../2022
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazıma kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 27/04/2021 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

Tarih:

.../.../...

Nigar ALMADADOVA

İmza

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım; tez danışmanım ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN'e, Prof. Dr. Arif Serhan CEVRİOĞLU'na, Prof. Dr. Orhan ÜNAL'a, Prof. Dr. Nermin AKDEMİR'e, Doç. Dr. Mehmet Sühha BOSANCI'ya, Doç. Dr. Hilal Uslu YUVACI'ya, eğitimime büyük katkıda bulunan Jinekolojik Onkoloji Yandal Uzmanı Op. Dr. Osman KÖSE'ye, tezimin yazım aşamasında yardımcı olan Perinatoloji Yandal asistanı Dr. Merve BAŞTAN'a, Perinatoloji Yandal uzmanı Op. Dr. Bilge KAPUDERE'ye, Op. Dr. Koray GÖK'e, kliniğimizin uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personellerine teşekkürlerimi sunarım.

Azerbaycan'dan Türkiye'ye uzanan uzmanlık eğitimim boyunca hep yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Nigar ALMADADOVA

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tarama Testleri Hakkında Genel Bilgi	4
2.2. Median ve MoM Değerleri	8
2.3. Antenatal Tarama Testlerinde Kullanılan Biyomarkerlar	9
2.3.1. Human koryonik gonadotropin (HCG)	9
2.3.2. Alfa fetoprotein (AFP).....	11
2.3.3. Ankonjuge östriol (Unkonjuge Östriol) (uE3)	13
2.3.4. İnhibin-A (İNHA)	14
2.4. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları	15
2.4.1. Gestasyonel hipertansiyon (GHT).....	16
2.4.2. Preeklampsi.....	16
2.4.2.1. Preeklampsi etiyopatogenezi	17
2.4.2.2. Preeklampsi sınıflaması	18
2.4.3. Eklampsi	20

2.4.4. Kronik hipertansiyon (KrHT).....	20
2.4.5. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi (Süperempoze preeklampsi)	21
2.5. HELLP Sendromu	21
2.6. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM).....	24
2.6.1. Tarama	24
2.6.2. Diyabetin fetal ve obstetrik komplikasyonları	28
2.6.3. Tedavi	29
2.7. Fetal Gelişim Kısıtlılığı.....	29
2.8. Dekolman Plasenta	32
2.9. Preterm Eylem	33
2.10. Erken Membran Ruptürü (Preterm Membran Ruptürü – PROM).....	34
2.11. Apgar Skorlaması	35
2.12. Doğum Ağırlığı	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	52
6. KAYNAKLAR	58
7. EKLER	72
7.1. EK-1: Etik kurul kararı.....	72
ÖZGEÇMİŞ	73

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ABY: Akut Böbrek Yetmezliği

AC: Abdominal Çevre (Abdominal Circumference)

ACOG: Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji

ADA: American Diabetes Association

AFİ: Amniotik Sıvı Volümü (Amniotic Fluid Index)

AFP: Alfa Feto Protein

AGA: Gestasyonel yaşa göre normal (Appropriate for Gestational Age)

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ALT: Alanin Aminotransferaz

ARDS: Akut Respiratuar Distres Sendromu

AST: Aspartat Aminotransferaz

BMI: Beden Kitle İndeksi (Body Mass Index)

BPD: Biparietal Çap (Biparietal Diameter)

CPR: Serebroplasental Oran (Cerebroplacental Ratio)

CTP: C-Terminal Peptid

CVS: Koryon Villus Örneklemesi (Chorionic Villus Sampling)

DHEA-S: Dihidroepiandrosteron Sülfat

DIC: Dissemine İntravasküler Koagülasyon (Disseminated Intravascular Coagulation)

DM: Diyabetes Mellitus

DV: Ductus Venosus

EMR: Erken Membran Ruptürü

FGR: Fetal Gelişme Kısıtlılığı (Fetal Growth Restriction)

FSH: Follikül Stimulan hormon

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus

GHT: Gestasyonel hipertansiyon

GPH: Glikoprotein hormon

hCG: İnsan Koryonik Gonadotropin (Human Chorionic Gonadotropin)

HELLP: H: hemoliz; EL: elevated liver enzymes; LP: low platelet)

IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups)

İNHA: Dimerik İnhibin A

ITA: Invaziv Trofoblastik Antijen

İUGR: İntrauterine Gelişme Kısıtlılığı (İntrauterine Growth Restriction)

IUI: İntrauterin İnseminasyon

IVF: İn Vitro Fertilizasyon

IVH: İntraventriküler Hemoraji

KrHT: Kronik Hipertansiyon

LDH: Laktat dehidrogenaz

LGA: Gestasyonel yaşa göre büyük (Large For Gestational Age)

LH: Lüteinleştirici Hormon

MCA: Orta Serebral Arter (Middle Cerebral Artery),

MoM: Multipl of The Median

MSAFP: Maternal Serum Alfa Fetoprotein

NEK: Nekrotizan Enterokolit

NHBPEP: Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı (National High Blood Pressure Education Program)

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NPD: Negatif Prediktif Değer

NST: Non Stress Test

NT: Ense Kalınlığı (Nuchal Translucency)

NTD: Nöral Tüp Defekti

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

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

PCOS: Polikistik Over Sendromu

PDA: Patent Ductus Arteriozus

PIGF: Plasental Büyüme Faktörünü (Placental Growth Factor)

PPD: Pozitif Prediktif Değer

PROM: Preterm Membran Rüptürü (Preterm Rupture Of Membranes)

RDS: Respiratuar Distress Sendromu

sFlt-1: Çözünür Fms Benzeri Tirozin Kinaz-1 (Soluble Fms-like tyrosine kinase-1)

SGA: Gebelik yaşına göre küçük (Small for Gestational Age)

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TKŞ: Tokluk Kan Şekeri

TSH: Tiroid Stimulan hormon

UA: Umbilikal Arter

uE3: Konjuge Olmayan Östriol (Unconjugated Estriol)

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörünü (Vascular Endothelial Growth Factor)

VKI: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. TEMD iki aşamalı ve tek aşamalı gestasyonel diyabet taraması ve tanısı.	27
Şekil 4.1. Perinatal komplikasyonların geliştiği ve gelişmediği gebeliklerin dağılımı.....	39
Şekil 4.2. Perinatal komplikasyonların dağılımı	40
Şekil 4.3. Gebelik komplikasyonlarının dağılımı	40
Şekil 4.4. GHT'nin İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri ile öngörü gücünün ölçülmesi için ROC analizi	42
Şekil 4.5. GDM'nin İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri ile öngörü gücünün ölçülmesi için ROC analizi	43
Şekil 4.6. FGR'nin İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri ile öngörü gücünün ölçülmesi için ROC analizi	44
Şekil 4.7. PROM'un İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri ile öngörü gücünün ölçülmesi için ROC analizi	45
Şekil 4.8. Preterm eylemin İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri ile öngörü gücünün ölçülmesi için ROC analizi	46
Şekil 4.9. Dekolmanın İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri ile öngörü gücünün ölçülmesi için ROC analizi	47
Şekil 4.10. İntrauterin fetal kayıp değişkeninin İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri ile öngörü gücünün ölçülmesi için ROC analizi	48
Şekil 4.11. AFP, BhCG, uE3 ve İnhibin değerlerinin düşük 1. Dakika Apgar skoruna ilişkin kestirim performanslarının dağılımı	49
Şekil 4.12. AFP, BhCG, uE3 ve İnhibin değerlerinin 5. dakika Apgar skoruna ilişkin kestirim performanslarının dağılımı	50
Şekil 4.13. AFP, BhCG, uE3 ve İnhibin değerlerinin düşük doğum ağırlığına ilişkin kestirim performanslarının dağılımı	51

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Preeklampside biyokimyasal ve klinik bulgular	16
Tablo 2.2. Preeklampsisi için risk faktörleri	17
Tablo 2.3. Şiddetli Preeklampsisi kriterleri	19
Tablo 2.4. HELLP sendromunda klinik semptomlar	22
Tablo 2.5. HELLP sendromu Mississippi sınıflandırmasında tanı kriterleri	23
Tablo 2.6. Ulusal ve Uluslararası kılavuzların erken gebelikte DM tarama grubu için önerileri	25
Tablo 2.7. Gestasyonel diyabet için maternal risk faktörleri	26
Tablo 2.8. Gestasyonel diyabet tanı kriterleri	28
Tablo 2.9. GDM'nin fetüs/yenidoğan ve anne üzerindeki olumsuz sonuçları	29
Tablo 2.10. Doppler bulguları	31
Tablo 2.11. Dekolman plasenta risk faktörleri	32
Tablo 2.12. Preterm eylem kriterleri	33
Tablo 2.13. Apgar skorlaması	35
Tablo 2.14. İntrauterin büyüme özelliklerine göre sınıflandırma	36
Tablo 4.1. Demografik parametrelerin, ortalama, ortanca, minimum ve maksimum değerleri	41
Tablo 4.2. İkinci trimester biyokimyasal tarama testlerinde kullanılan biomarkerların ortalama, ortanca, minimum ve maksimum değerleri	41
Tablo 4.3. Neonatal sonuçların ortalama, ortanca, minimum ve maksimum değerleri	41
Tablo 4.4. GHT'nin İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri tarafından öngörü gücü ROC analizi	42
Tablo 4.5. GDM'nin İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri tarafından öngörü gücü ROC analizi	43
Tablo 4.6. FGR'nin İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri tarafından öngörü gücü ROC analizi	44
Tablo 4.7. PROM'un İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri tarafından öngörü gücü ROC analizi	45

Tablo 4.8. Preterm eylemin İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri tarafından öngörü gücü ROC analizi	46
Tablo 4.9. Plasenta dekolmanın İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri tarafından öngörü gücü ROC analizi	47
Tablo 4.10. İntrauterin kayıp değişkeninin İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri tarafından öngörü gücü ROC analizi	48
Tablo 4.11. AFP, BhCG, uE3 ve İnhibin değerlerinin düşük 1. dakika Apgar skorlarına ilişkin kestirim performanslarının dağılımı	49
Tablo 4.12. AFP, BhCG, uE3 ve İnhibin değerlerinin düşük 5. dakika Apgar skorlarına ilişkin kestirim performanslarının dağılımı	50
Tablo 4.13. AFP, BhCG, uE3 ve İnhibin değerlerinin düşük doğum ağırlığına ilişkin kestirim performanslarının dağılımı	51

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu tez çalışmasının amacı, ikinci trimester biyokimyasal tarama testlerinde kullanılan biomarkerların (hCG, AFP, uE3, İNHA) perinatal ve neonatal sonuçları öngörmedeki rolünü belirlemektir.

YÖNTEM: Bu retrospektif çalışmada Ocak 2019 – Ocak 2020 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde ikinci trimester, üçlü ve dördü tarama testi yapılan ve çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan 1034 gebenin sonuçları analiz edildi. Bu gebelerde olumsuz perinatal ve neonatal sonuçlar gestasyonel diyabet (GDM), gestasyonel hipertansiyon (GHT), preeklampsi, HELLP sendromu, fetal gelişim kısıtlılığı (FGR), preterm doğum, erken membran rüptürü (EMR), dekolman plasenta, gestasyonel haftasına göre düşük doğum ağırlığı (SGA), intrauterin fetal kayıp, 1. ve 5. dakika düşük Apgar skoru olarak tanımlandı.

BULGULAR: Çalışmaya dâhil edilen 1034 gebenin biyokimyasal tarama test sonuçları incelendi. AFP'nin MoM değerinin $\geq 1,14$ olması ile intrauterin fetal kayıp arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,033$). Yüksek AFP MoM değerleri ile aynı zamanda GHT, 1. ve 5. dakika düşük Apgar skoru, SGA arasında da anlamlı ilişki olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,031$, $p=0,002$, $p=0,029$, $p=0,001$). hCG'nin yüksek MoM değerleri ile GHT gelişme riski arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,021$). İNHA'nın MoM $\geq 1,23$ olması ile GHT, MoM $\geq 1,25$ ile GDM, MoM $\geq 1,19$ ile FGR, MoM $\geq 1,5$ ile PROM, MoM $\geq 1,26$ ile preterm eylem arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $p=0,006$, $p=0,049$, $p=0,001$, $p=0,016$, $p=0,000$). İNHA'nın MoM değerinin $> 1,38$ olması ile 1. dakika düşük Apgar skoru, MoM $> 1,82$ ile düşük doğum ağırlığı arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $p=0,045$, $p=0,001$). AFP'nin MoM değerinin $> 1,37$ olması ile 1. dakika düşük Apgar skoru, MoM $> 1,37$ ile 5. dakika düşük Apgar skoru, MoM $> 1,17$ olması ile düşük doğum ağırlığı arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,029$, $p=0,001$). uE3 MoM değeri ile negatif perinatal ve neonatal sonuçlar arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

SONUÇ: Çalışmamızda AFP, uE3, hCG ve İNHA seviyelerindeki değişim ile olumsuz perinatal sonuçlar arasında anlamlı ilişki bulunduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: AFP, BhCG, ikinci trimester tarama testleri, İNHA, perinatal sonuç, uE3

ABSTRACT

AIM: The aim of this thesis is to determine the role of biomarkers (hCG, AFP, uE3, İNHA) used in second trimester biochemical screening tests in predicting perinatal and neonatal outcomes. It is a retrospective study.

MATERIALS AND METHODS: In this retrospective study, the results of 1034 pregnant women who had second trimester, triple and quadruple screening tests at Sakarya University Training and Research Hospital, Gynecology and Obstetrics Clinic between January 2019 and January 2020 and met the inclusion criteria of the study were analyzed. Adverse perinatal and neonatal outcomes in these pregnant women are gestational diabetes (GDM), gestational hypertension (GHT), preeclampsia, HELLP syndrome, fetal growth Restriction (FGR), preterm birth, premature rupture of membranes (PROM), placental abruption, small for gestational age (SGA), intrauterine fetal loss was defined as low Apgar score at 1st and 5th minutes.

RESULTS: Biochemical screening test results of 1034 pregnant women included in the study were analyzed. A significant correlation was found between the MoM value of AFP ≥ 1.14 and intrauterine fetal loss ($p=0.033$). There was also a significant correlation between high AFP MoM values and GHT, low Apgar scores at 1st and 5th minutes and SGA (respectively $p=0.031$, $p=0.002$, $p=0.029$, $p=0.001$). A significant correlation was found between high MoM values of hCG and the risk of developing GHT ($p=0.021$). A significant correlation was found between İNHA with $\text{MoM} \geq 1.23$ and GHT, $\text{MoM} \geq 1.25$ and GDM, $\text{MoM} \geq 1.19$ and FGR, $\text{MoM} \geq 1.5$ and PROM, $\text{MoM} \geq 1.26$ and preterm labor (respectively $p=0.006$, $p=0.049$, $p=0.001$, $p=0.016$, $p=0.000$). A significant correlation was also found between İNHA with $\text{MoM} > 1.38$ and low Apgar scores at the 1st minutes, $\text{MoM} > 1.82$ and SGA ($p=0.045$, $p=0.001$). No significant correlation was found between uE3 MoM value and negative perinatal and neonatal outcomes.

CONCLUSION: In our study, it was observed that there was a significant relationship between the changes in AFP, uE3, hCG and İNHA levels and negative perinatal outcomes.

Keywords: AFP, BhCG, İNHA, perinatal outcome, second trimester screening tests, uE3

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Canlı doğan bebeklerin yaklaşık %3'ünde, kromozom anormalliği, tek gen mutasyonu veya poligenik/çok faktörlü kalıtım gibi birçok genetik nedene bağlı majör konjenital anomali bulunur. Bu konjenital anomalilerin yaklaşık yarısı doğumdan sonra tespit edilir. Genellikle genetik nedenlere bağlı olsalar da, az bir kısmı genetik olmayan nedenlere veya teratojenlere bağlı olabilir (Williams, 2016). Gebeliğin belirli haftalarında yapılan tarama testleri pek çok anomali için riskli olan gebelerin erken dönemde belirlenmesini mümkün kılmıştır. Son 20 yılda hem teknik özellik hem hekimlerin sistematik yaklaşımları sayesinde erken dönemde pek çok anomalinin saptanması çok önemli bir hal almıştır. Başlangıçta, doğum öncesi genetik testler, öncelikle Down sendromuna (Trizomi 21) odaklanmıştı, ancak günümüzde ise çok çeşitli genetik bozuklukları tespit edebilmektedir (James, 2008). İlk olarak Down sendromlu fetüslerde anormal olarak saptanmış ve onlar için tanımlanmış ultrason bulgularıyla taramalar yapılmış, daha sonra gebe kadınların kan tahlilleriyle korele şekilde çalışmalar yapılmış ve günümüzde anöploidi, kalıtsal bozukluklar ve yapısal malformasyonlar için tarama rutin obstetrik bakımın ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir.

Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji (ACOG) 2007 yılından itibaren (2016'da yeniden onaylandı) 20.gebelik haftasından önce rutin gebelik kontrollerine gelen bütün kadınlara yaştan bağımsız olarak hem tarama hem de kesin tanı testlerinin sunulmasını tavsiye etti (ACOG, 2007; AOG, 2016a; AOG, 2016b). Birinci trimester düşük anöploidi riski olan gebeleri belirlemek için en iyi tarama yöntemi, gebeliğin 11–13. haftaları arasında ultrasonla fetal ense şeffaflık (NT) ölçümü ve anne kanındaki biyokimyasal belirteçlerin (gebelikle ilişkili plazma protein A (PAPP-A) ve serbest β -insan koryonik gonadotropin (β -hCG)) kombinasyonu kullanılarak yapılan ikili tarama testidir (AOG, 2016b).

Yapılan çalışmalarda Trizomi 21'de hCG ve NT değerlerinin artmasına karşı PAPP-A değerleri azalır. Sadece NT ölçümü yapılarak Trizomi 21 saptama oranı %70 iken, ikili taramada bu oran %5 yanlış pozitiflikle birlikte %80'lere kadar yükselir (Nicolaidis,

2004). Erken dönemde yüksek riskli gebelerin belirlenmesi ve ileri invaziv tetkiklerin hastalara sunulması onların zamanında gebelikle ilgili karar vermesini kolaylaştırır.

İlk kez ikinci trimesterde hastaneye gelen gebelere trizomi riskini değerlendirmek için ikinci trimesterde (yaklaşık 16 ile 18 hafta) biyokimyasal tarama testleri uygulanmaktadır.

Doğum öncesi anöploidi taramasının en önemli hedefi sık görülen otozomal trizomi olan Down sendromu (Trizomi 21) için yüksek riskli gebeliklerin erken tespiti. Down sendromu için anne kanında bakılan serum belirteçleri aynı zamanda Edward (Trizomi 18) taramasında da yüksek performans göstermektedirler. Patau sendromu (Trizomi 13) için de risk değerlendirmesi sağlayan farklı tarama testleri olduğu bildirilmiştir (Palomaki ve ark., 2007).

Yukarıda da söylediğimiz gibi tarama için en çok kullanılan yaklaşım spesifik ultrason bulguları ile maternal biyokimyasal belirteçlerin serum düzeylerinin birlikte değerlendirilmesidir. İlk trimesterde kombine test, ikinci trimesterden itibaren üçlü veya dördümlü testler trizomi tarama testleri arasında geçmektedir.

AFP'in de içinde bulunduğu dört biyokimyasal belirteci (hCG, konjuge olmayan Östriol (uE3) ve dimerik inhibin A (İNHA)) içeren, en yaygın olarak kullanılan ikinci trimester anöploidi tarama testi dördümlü tarama testidir. Bu tarama testinin 35 yaş altı gebelerde Down sendromunu saptama oranı yaklaşık %75, 35 yaş üstü kadınlarda ise %80'den fazladır ve yalancı pozitiflik oranı %5'tir (Palomaki ve ark., 1992). Down sendromlu fetüs taşıyan gebelerde serum hCG ve İNHA seviyeleri yüksek seyretmesine karşı, AFP ve uE3 seviyeleri normal gebelere oranla daha düşük seyreder (Palomaki ve ark., 1992). Edward (Trizomi 18) sendromlu fetüs taşıyan gebelerde ise AFP, uE3 ve hCG seviyeleri azalır. Bu üç belirteç belirli şablon değerin altına düştüğünde (MSAFP 0,6 MoM; hCG, 0,55 MoM; uE3 0,5 MoM) hastalara ileri tetkik amaçlı prenatal invaziv testler sunulmaktadır (Palomaki ve ark., 1995).

Sonuç olarak bizim çalışmamızı kapsayan ikinci trimesterde yapılan üçlü test, AFP, uE3, serbest veya toplam hCG'ni, dördümlü test ise, üçlü test biomarkerlarına ek olarak dimerik inhibin A'yı (İNHA) içerir (Haddow ve ark., 1998).

Son dönemlerde anomali tarama testlerinde kullanılan bu biomarkerların fonksiyonları üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Özellikle bu belirteçlerin bazı prenatal (SGA, GDM, Preterm eylem, oligo veya polihidramnion, vb.) ve neonatal (Apgar, kilo, yoğun bakım ihtiyacı, cinsiyet, vb.) sonuçları öngörmek amacıyla kullanılabilmesi için çalışmalar yapılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı ikinci trimester biyokimyasal tarama testlerinde kullanılan biomarkerların perinatal ve neonatal sonuçları öngörmedeki rolünü belirlemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarama Testleri Hakkında Genel Bilgi

Biyokimyasal tarama testleri, bir toplumda sık görülen, ortaya çıktığında kontrol altına alınabilen veya tedavi edilebilen hastalıkları belirleyebilmek için yapılan testlerdir (Laleli, 2000). Tarama amacıyla uygulanan testlerin özgüllüğü (spesifite), duyarlılığı (sensitivite) kadar yüksek olmayıp, herhangi bir hastalığa tanı koymak iddiasında değildir, riskli grubu belirleyerek ileri tetkik ve tedavi yapılması gereken hastaları önceden ortaya çıkarır. Yani bu testlerin sonucu mutlaka başka tetkiklerle desteklenmeli ve onaylanmalıdır.

Bir toplumda herhangi bir hastalık taraması yapmak için öncelikle o hastalığın o toplumda prevalansını bilmek gerekir. Prevalans ne kadar yüksek olursa yapılacak tarama testlerinin özgüllüğü bir o kadar artacaktır (Laleli, 2000). Tarama testlerinde yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçların olma ihtimali de vardır. Tarama testleri başlıca klinik varyasyonlara yöneldiği için orta dereceli varyantlar gözden kaçarak yanlış negatif veya tam tersi biomarkerlarda klinik önem arz etmeyen en ufak küçük çaplı sapmalar yanlış pozitif olarak değerlendirilebilir.

Yapılan testler için sensitivite (hassasiyet, duyarlılık), spesifite (özgüllük) değerleri ve bunların toplamı olarak değerlendirilen validite (geçerlilik) bileşeni vardır.

Validite (geçerlilik): Bir testin, gerçek sağlam ve gerçek hastaları saptama gücü olup, sensitivite ve spesifite geçerliliğin bileşenleridir.

Sensitivite (duyarlılık): Bir testin, gerçek hastaları ayırma başarısını gösterir ve tarama programında tespit edilmiş olguların bütün vakalara oranı şeklinde yorumlanır (Laleli, 2000).

$$\text{Sensitivite} = \frac{\text{Gerçek pozitif}}{(\text{Gerçek pozitif} + \text{Yalancı negatif})} \times 100$$

Spesifite (özgüllük): Bir testin, sağlam insanlar içinden gerçek sağlam olanları ayırma yeteneğini gösterir. Bir hastalığın doğrulanması gereken durumlarda özgüllüğü yüksek

olan test (yanlış pozitiflik oranı düşük) tercih edilir. Bir testin özgülüğünün %100 olması, testin sağlıklı insanların hepsini doğru tanımlayabildiğini gösterir. Tarama programıyla doğru olarak tanımlanmış hastalık bulunmayan sağlıklı kişilerin tüm hastalık bulunmayan kişilere olan oranıdır (Laleli, 2000).
Spesifite= Gerçek negatif/ (Gerçek negatif+ Yalancı pozitif) x 100

Pozitif prediktif (öngörü) değeri (PPD): Test sonucu pozitif olanların o toplumda gerçekten hasta olma olasılığıdır (Laleli, 2000).

PPD= Gerçek pozitif/ (Gerçek pozitif+ Yalancı pozitif) x 100
Negatif prediktif (öngörü) değeri (NPD): Test sonucu negatif olanların o toplumda gerçekten sağlam olma olasılığıdır (Laleli, 2000).

NPD= Gerçek negatif/ (Gerçek negatif+ Yalancı negatif) x 100

Tarama yapılmadan önce o çalışmanın belirli kriterlere uymasına özen gösterilmelidir. Bu kriterler aşağıdakilerdir:

- Bir toplumda sık görülmekle beraber iş gücü kaybına yol açan, ölüm nedenleri arasında geniş yer kapsayan ve bu toplum için bir sağlık sorunu haline gelmiş bir halk sağlığı problemi olmalıdır. Hastalığın prevalansı rölatif olarak yüksek (1/10000-15000'den büyük) olmalıdır.
- Erken tanısı sayesinde yapılan tedavisi mortalite, morbidite ve eşlik eden komplikasyonlarda önemli bir azalmaya neden olmalıdır.
- Yaşam kalitesini en az etkilemesi gibi yararlar sağlamalıdır.
- Taranacak hastalığın klinik aşamaları iyi bilinmeli ve zamanında fark edilmezse oluşabilecek hayati önem taşıyan komplikasyonları olmalı ve en önemlisi de bu hastalığın etkili ve uygun bir tedavisi bulunmalıdır.
- Tarama yapılacak yöntemler, hem güvenli hem maliyeti uygun hem de toplum tarafından kabul edilebilir olmalıdır.

– Tarama testleri yukarıda belirttiğimiz gibi sensitivitesi (hassasiyeti) ve validitesi (geçerliliği) yüksek olmalıdır (Laleli, 2000).

Wilson ve Jungner tarafından 1968'de geliştirilen, WHO tarafından kabul edilen ve hala aktüel olan 10 maddeden oluşan Wilson-Jungner kriterlerine uyulması gerekiyor. Bu kriterler aşağıda gösterilmiştir:

1. Taramaya dâhil edilen hastalık ciddi bir sağlık sorunu olmalıdır;
2. Hastalığın latent fazından itibaren klinik seyri iyi bilinmelidir;
3. Hastalığın latent ve semptomatik fazları olmalıdır;
4. Bu hastalığı belirleyebileceğimiz bir tanı testi olmalı, testler için numune alma işlemi basit olmalı ve örneklerin transportu kolay olmalıdır;
5. Test, toplum tarafından kabul edilebilir olmalıdır;
6. Pozitif sonuç sonrasında durumun nasıl yönetileceği ile ilgili önceden onaylanmış bir yönetim şekli oluşturulmalıdır;
7. Tanısı konulmuş bu hastalığın tedavi seçeneği olmalıdır;
8. İleri teşhis ve tedavi için olanaklar sağlanmalıdır;
9. Bütün bu yapılan işlemler düşük maliyetli olmalı, sensitivitesi ve spesifitesi anlamlı bir test olmalıdır;
10. Bu işlemler, devamlılık göstermelidir (Wilson ve Jungner, 1968).

Taramaların anlamlı olabilmesi için bu özelliklere sahip olması gerekmektedir. Yapacağımız araştırmaların sonucu bir hastalığın erken dönemde saptanması hiçbir şey ifade etmeyecekse, bu durumun taranması da fayda sağlamayacak, maliyet ve iş yükünden başka bir anlamı olmayacaktır.

İdeal bir tarama testi; basit, güvenli, kabul edilebilir sensitiviteli, spesifiteli, yüksek prediktif değerli, tekrarlanabilir ve yeterince ucuz olmalıdır (Çiçek ve ark., 2006).

Bütün dünyada sağlık alanında yapılan çalışmaların ve tarama programlarının tek ana hedefi, mutlu yarınlarımız için sağlıklı nesiller yetiştirmektir. Her geçen gün bu tarama programlarının daha az hata ile daha verimli olması için binlerce çalışma yapılmaktadır. Dünyada en fazla yapılan testler arasında bulunan prenatal tarama testleri bu yüzden büyük önem arz etmektedir. ACOG bütün kadınlara, yaştan ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak prenatal tarama testlerini önermektedir (Rose ve ark., 2020).

Bütün dünyada gebelerde Down sendromu ve diğer anomaliler için yapılan prenatal tarama testleri çok yaygın olarak (%65-70) kullanılmaktadır (Van ve ark., 1992). Kullanılan prenatal tarama proglamlarını aşağıdaki şekilde gruplandırabiliriz:

1. İlk trimesterde yapılan, hem maternal biomarkerları (s-BhCG, PAPP-A) hem de fetal ultrasonografik tarama sonuçlarını (nuchal translusensi ölçülmesi) kapsayan kombine tarama testi (Malone, 2005);
2. İkinci trimesterde yapılan l test (maternal serumda AFP, serbest veya toplam hCG, konjuge olmayan östriol (uE3)) ve dörtlü test (MSAFP, hCG, uE3, İNHA) olarak adlandırılan testlerle taramadır.

Gebelerde fetal anöploidi riskini değerlendirmek için her iki trimesterde yapılan tarama testleri entegre veya ardışık olarak iki şekilde yapılabilir.

- Entegre tarama, ilk trimesterde yapılan ikili tarama (NT, PAPP-A) ve ikinci trimesterde yapılan l veya dörtlü (hCG, MSAFP, uE3 ve İNHA) tarama testlerinin sonuçlarının birlikte değerlendirilerek rapor edildiği bir yöntemdir. Fetal anöploidi riskini saptama oranı %5 yanlış pozitiflik ile %94-95'dir (Wald ve Hackshaw, 2000);
- Kademeli ardışık tarama testi (stepwise sequential screening), gebeliğin 10 ile 13. haftaları arasında NT+fßhCG+PAPP-A (kombine test) sonuçları değerlendirilir ve sonuçlar hasta ile paylaşılr. Risk durumuna göre hastaya ileri tetkik amaçlı karyotip analiz seçeneği sunulur. Hastanın kabul etmemesi halinde dörtlü test için 15.gebelik haftası beklenir ve hastaya yeni bir risk analiz sonucu verilir (Cuckle ve Wright, 2005).

ABD ve İngiltere’de bu tarama programlarından hangisinin daha verimli olabileceği ile ilgili geniş kapsamlı bir çalışma yapılmıştır. Down sendromu tarama testlerinin önderi Prof. Dr. Nicholas Wald (UK) ve Prof. Dr. Jacob Canick’in (USA) de yer aldığı bu çalışmalar İngilterede SURUSS (The Serum, Urine and Ultrasound Screening Study) çalışması ve ABD’de FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk) çalışması 2003 yılında sonuçlanmıştır. Bu çalışmaların sonucunda en verimli tarama yöntemi entegre tarama programı olarak belirlenmiştir. İlk trimesterde yapılan kombine test ile ikinci trimesterde yapılan dördü test sonuçları arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Aitken ve ark., 1996; Canick ve ark., 1988; Haddow ve ark., 1998; Van ve ark., 1992).

2.2. Median ve MoM Değerleri

Yapılan tarama test sonuçlarının daha evrensel bir şekilde raporlanması için MoM (multiple of the median) yani ortancanın katları olarak adlandırılan bir değer kullanılmaktadır. Bu değerler, yapılan bölgeye, ırk ve etnik kökene göre değişiklik göstermektedir. MoM değeri, verilerin her bir gebelik haftasına göre sağlıklı fetüsa sahip olan gebelerden alınan sonuçlar baz alınarak önceden hesaplanan ortancasına bölünerek tespit edilir. Kısacası hastanın bulunan değerinin, o hafta için ölçülen o markerin median değerlerine oranıdır. Ama gebelikte yapılan testler yaş, kilo, ırktan etkilendiği için bunları göz önünde bulundurarak pratikte daha çok düzeltilmiş MoM değeri kullanılır. Düzeltilmiş MoM değerleri bilgisayar programı yardımı ile daha önce belirlenmiş MoM değerleri ile karşılaştırılır ve trizomi 21, 18, 13 ve nöral tüp defekti için bir risk oranı tespit edilir (Spencer ve ark., 1996; Watt ve ark., 1996). Median değerlerinin güvenilirliği ölçüm yapılan hasta sayısı ile doğru orantılıdır, ne kadar fazla test o kadar sağlıklı ve güvenilir MoM değeri anlamına gelir (Benn ve ark., 1997).

MoM değeri sadece yaş, ırk, köken, yaşama bölgesinden değil aynı zamanda kilo, ek hastalıklar, genetik faktörler, sigara, alkol, çoğul gebelik ve laboratuvarın kullandığı yöntemlerden de etkilenmektedir.

2.3. Antenatal Tarama Testlerinde Kullanılan Biyomarkerlar

Kromozomal anomalilerin antenatal dönemde belirlenmesi için 1980'lere kadar sadece anne yaşı, önceki gebeliğinde veya ailede anöploidi öyküsüne dayanarak invaziv tarama testleri uygulanmaktaydı. İlk kez 1980 yılında fetal anöploidili gebelerde maternal serum AFP'nin normal gebelere göre daha düşük olduğu saptanmasının ardından prenatal taramada yeni bir dönem başladı. Her yeni bir çalışma, kromozomal anomalilerin erken prenatal tanısında kullanılabilecek multiple markerlar belirlemiş ve son güncel haline ulaşmasını sağlamıştır. Günümüzde ikinci trimesterde alınan tek bir kan örneği ile nöral tüp defektleri, trizomi 21, 18, 13, Turner sendromu, triploidi, Smith-Lemli-Opitz sendromu, steroid sulfataz eksikliği ve trizomi 16 mozaizimi ile ilgili artmış risk %85 sensitivite ile tespit edilebilmektedir. Bu biyokimyasal tarama testleri sayesinde riskli gebe grubu belirlenerek, kesin tanı için invaziv tetkiklere (amniyosentez, koryon villus örnekleme (CVS)) yönlendirilmektedir (Knapp ve Miller, 1987).

2.3.1. Human koryonik gonadotropin (hCG)

Lüteinleştirici Hormona (LH) benzer özellikleri olan ve implantasyon sonrası erken gebelikte plasentadan sitotrofoblastlar tarafından salgılanan bir glikoprotein grubuna dâhil olan hormondur. Salgılandığı invaziv özellikli hücrelerden dolayı, hCG invaziv trofoblastik antijen (ITA) olarak da adlandırılır (Kovalevskaya, 2002). Glikoprotein hormon grubundaki (GPH) hormonlar (Folikül Stimulan hormon (FSH), Tiroid Stimulan hormon (TSH), LH, hCG) heterodimer yapıda olup, her birinde aynı olan 92 aminoasitten oluşan alfa subunit ve farklı olan biyolojik aktif beta subunitden oluşurlar (Kovalevskaya ve ark., 2002; Wald ve ark., 1999). β hCG 145, β LH ise 121 aminoasitten oluşmaktadır. İkisi arasındaki farklı 24 aminoasit grubu C-terminal peptid (CTP) olarak isimlendirilmiştir (Gregory ve Finlay, 1999).

HCG etki mekanizması, HCG'nin hücreler üzerinde olan LH/HCG reseptörüne bağlanması ile gerçekleşir. HCG ve LH ortak reseptörlere sahiptir. HCG'nin en önemli fonksiyonu, erken gebelik döneminde progesteronun korpus luteum tarafından salgılanmasını uyarmaktır. Bu reseptörler over dışında da birçok yerde bulunur. Korpus luteum üzerinde bulunan reseptörlerine bağlanması progesteron sentezini uyarır. Myometrial damar yapılarındakine bağlanması angiogenezi, sitotrofoblast ve

sinsitiotrofoblast hücrelerindeki bağlanması trofoblast hücre diferansiyasyonun artmasını, myometrial kas üzerindeki bağlanması kontraksiyonu engellemesini, trofoblast hücrelerindeki bağlanması yabancı hücelere karşı makrofaj-supresyon ve immun-supresyon etkisini sağlamaktadır. Fetüslerden farklı olarak erişkinlerde akciğer, karaciğer, böbrekler, dalak, ince ve kalın bağırsaklar HCG reseptörü içermezler (Pierce ve Parsons, 1981). Bu durum, HCG'nin bu organların fetal gelişiminde hücrel diferansiyasyon ve gelişiminde teşvik edici rolünün olduğunu, gelişim tamamlandıktan sonra bu reseptörlerin yok olduğunu düşündürmektedir. İnsan fetüsü böbreklerden ve karaciğerden kendi HCG'sini üretebilir (Abdallah ve ark., 2004; McGregor ve ark., 1981). Plasental HCG sekresyonu büyük oranda anne dolaşımına yönelir. Dokuların farklılaşma ve büyümesi gibi kritik zamanlarda, fazla miktarda HCG'in fetal dolaşıma girmesi önlenerek onun gelişimini etkilemesi engellenmektedir (Goldsmith, 1983; Lei, 2001). Bu nedenle fetal dolaşımdaki seviyesi daha düşüktür.

β HCG'nin gebelikte en önemli fonksiyonu, korpus luteumun fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için luteo-plasental shifte kadar gerekli hormonal uyarıyı sağlamaktır. Hamileliğin erken dönemlerinde artmaya başlar ve 14 ile 16. haftalar arasında en yüksek değerine ulaştıktan sonra yavaş yavaş azalmaktadır (Cole ve ark., 1991; Katabuchi ve Ohba, 2008).

Gebelik döneminde plasenta tarafından HCG'nin yüksek miktarda alfa subuniti ve sınırlı miktarda beta subuniti salgılanır. Yüksek miktarda salgılanan alfa subunit sonradan alternatif yapıdaki serbest alfa subunitine dönüştürülür. Bu serbest alfa subunit GPH metabolizmasının ara maddesi olup, bilinen bir fonksiyonu yoktur (Beebe ve ark., 1989; Posillico ve ark., 1985).

Serbest β hCG maternal kan ve idrar örneklerinde saptanır. Fazla miktarda serbest β hCG mol hidatiform veya koryokarsinom gibi durumlarda görülür. Kanser hücreleri farklı mekanizmalarla β hCG salgılamasına neden olurlar, farklı olarak alfa subunit ekspresyonu sınırlıdır. Serbest β hCG'in, HCG'den farklı biyolojik fonksiyonlara sahip olduğu gösterilmiştir. Kanser hücrelerinde üretilen β HCG, aynı kanser hücreleri üzerinde otokrin etki göstererek hücre büyümesini, apoptozisi ve metastazı

düzenleyici etki gösterir (Butler ve ark., 2000; Muller ve Cole, 2009; Noronha ve ark., 2011; Iles, 2007).

Sitotrofoblastlardan salgılanan ve sirkülasyona geçen hCG'nin çoğu karaciğerde metabolize olur ve yaklaşık %20 si böbreklerden atılır (Nisula ve ark., 1989; Tanriverdi, 2004). β -core fragmanı β hCG'nin metabolizmasının son ürünüdür ve kandan hızlı bir şekilde uzaklaştırılarak idrarla atılır. Bu yüzden malignite saptama oranı serum serbest β hCG'de %30 iken, uriner β -core fragman için %48 olarak bulunmuştur (McChesney ve ark., 2005).

Öztürk ve arkadaşları tarafından 1990 yılında yapılan çalışmada, Trizomi 21 olgularında β hCG değerlerinin ikinci trimesterdeki gibi ilk trimesterde de yüksek seyrettiği rapor edilmiştir. İkinci trimesterde tek başına β -HCG'nin tarama doğruluk oranı %33 olarak gösterilmiştir (Wald ve Hackshaw, 1997).

2.3.2. Alfa fetoprotein (AFP)

Alfa fetoprotein, intrauterin dönemde ilk olarak yolk sac hücrelerinde üretilen ve ilerleyen haftalarda ise fetal karaciğerde sentez edilen bir hormondur. AFP 590 aminoasitten oluşan, 69 kilodalton ağırlığında onkofetal bir glikoproteindir. Bergstrand ve Czar tarafından ilk defa 1956'da tanımlanmıştır (Gidiri ve ark., 2007a). Alfa-protein olarak adlandırılma nedeni, 8,6 pH'ın olduğu ortamda fetüs serumu ile yapılan elektroforez sonucunda serum alfa-1 globulinden daha hızlı ama serum albümininden de daha yavaş olarak migrasyon gösteren alfa globülinlerin bulunduğu bölgede olmasıdır (Gidiri ve ark., 2007b).

Fetüste AFP'nin fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Birçok özelliği ile albümine benzerlik gösterdiğinden, fetal dönemde onkotik basınç regülasyonunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Haddow, 1990; Milunsky, 1986). Hem fetüs kanında steroid hormon (östron ve 17-beta-östradiol vb) bağlayarak onların plazmadaki transportunda rol oynadığı hem de diğer büyüme faktörleri ile birlikte hücre proliferasyonunun düzenlenmesine katkı sağladığı düşünülmektedir (Gidiri ve ark., 2007; Gitlin, 1985; Sieroszewski ve ark., 2004; Torfadottir ve Jonsson, 2001).

Gebeliğin ikinci ayından itibaren AFP sekonder yolk sac tarafından, üçüncü ayından sonra da gastrointestinal sistem ve fetal karaciğerde üretilir. Alfa fetoprotein fetüs tarafından üretildiği için maternal serum değerlerine göre fetal serum ve amniyotik sıvı alfa fetoprotein düzeyi 50-5000 kat daha yüksektir (Torfadottir ve Jonsson, 2001).

AFP sentezi 6. gebelik haftasından itibaren artarak devam eder ve öngörüsü 13. haftada maksimum seviyesine ulaşır. Daha sonra hızlı bir şekilde düşüşü başlar, her hafta %12 oranında azalır (Sieroszewski ve ark., 2004). AFP'nin amnion mayideki esas kaynağı fetal idrardır. Fetal AFP'in aksine maternal serum alfafetoprotein (MSAFP) düzeyi, amniyotik zar ve trofoblast villus yüzeyi gibi geçiş yüzeylerinin gebelik haftası ile beraber büyümesine sekonder olarak 32. haftaya kadar giderek artar (Çiçek ve ark., 2006; Milunsky, 1986). İkinci trimesterde, gebelik haftası ilerledikçe plasentanın AFP'ye karşı spesifik bir geçirgenlik kazanmasının da büyük bir önemi olduğu düşünülmektedir (Gitlin, 1975).

İlk trimesterde AFP'nin amnion sıvısındaki ana kaynağı yolk sac, maternal serumdakinin ise fetal karaciğerdir. Ek olarak yapılan araştırmalar sonucunda AFP yolk sac ve karaciğer dışında plasentadan, böbrek ve gastrointestinal sistem tarafından da salgılandığı ileri sürülmüştür. Maternal geçiş büyük oranda (%75-96) transplasental diffüzyon ile geri kalanı ise (%6-10) membran diffüzyonuyla sağlanmaktadır (Johnson ve ark., 1990). Maternal dolaşıma geçen AFP'in miktarı fetal AFP konsantrasyonu, fetomaternal bariyerin permeabilitesi ve permeabl bariyerin (plasentanın) büyüklüğüne bağlıdır (Mizejewski, 2007). Bu üç faktörden birinin işlevinin bozulması MSAFP'nin artması ile sonuçlanmaktadır. Mesela, Nöral tüp defektleri (NTD), batin duvarı anomalileri (gastroşizis, omfalosel), fazla miktarda proteinürinin olduğu konjenital nefrozis ve fetal yutmanın bozulduğu gastrointestinal sistem anomalilerinde fetomaternal bariyerin permeabilitesinin bozulması, sonucu fetal AFP konsantrasyonu artmaktadır. Plasenta accreta gibi plasental anomalilerde ise fetomaternal bariyerin büyüklüğünün değişmesi AFP'nin serumda geçişini artırarak fetal AFP artması ile sonuçlanmaktadır. Bunların aksine Down sendromlu fetüslerde fetal karaciğerden yetersiz sentezlenmesi, fetal AFP konsantrasyonunun azalmasına neden olmaktadır (Milunsky, 1986).

NTD taramasında kullanılan maternal serum AFP düzeyinin değerlendirilmesi için en uygun zaman, NTD olan gebelerle normal gebeler arasındaki farkın en fazla olduğu 16. ve 18. haftalardır. Ancak tarama 15.-22. haftalar arasında da yapılabilmektedir. Maternal serum AFP sınır değeri NTD taramasında 2-2,5 MoM, Down sendromlu gebeliklerde ise bu değerin 0,75 MoM olduğu gösterilmiştir (Habib, 1977). NTD dışında gebelik haftasının yanlış hesaplanması, çoğul gebelikler, intrauterin fetal kayıp, fetomaternal kanamalar, Rh izoimmünizasyonu, fetal hidrops, plasental disfonksiyon, trofoblastik bariyerin bozulması ile AFP'nin plasentadan geçişinin artmasına neden olan plasental lezyonlarda (infarkt, trombüs) da MSAFP düzeyleri yükselmiş olarak bulunur (Pahal ve Jauniaux, 1997; Jauniaux ve ark., 1990). NTD'ler dışında MSAFP yüksekliğinin en önemli ve en sık nedeni fetomaternal kanamalardır. Fetomaternal kanamaların olduğu durumlara, abortus, amniosentez, koryon villus biyopsisi (CVS), fetal kan örnekleme vb. örnek gösterilebilir. Fuhrman ve arkadaşları MSAFP düzeylerinin transabdominal CVS sonrasında %20 oranında yükseldiğini göstermişlerdir.

MSAFP'nin 2,5 MoM üzerinde seyrettiği fakat bu yüksekliği açıklayan bir fetal neden bulunamadağı durumlara açıklanamayan MSAFP yüksekliği denilir (Gagnon ve ark., 2008; Ollendorff ve ark., 1990). Açıklanamayan MSAFP yüksekliği perinatal komplikasyonlarla ilişkilidir. MSAFP değerinin 2,5-2,9 MoM arasında %19, MoM ≥ 5 ise %70 oranında olumsuz perinatal sonuçlarla bağlantısı vardır. Plasenta dekolmanı, preterm eylem, intrauterin gelişme geriliği, antepartum hemoraji, spontan abortus, intrauterin ölüm, infant ölümü, oligohidramnios, preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon gibi perinatal komplikasyonlarda açıklanamayan yüksek MSAFP'ye rastlanır. Açıklanamayan MSAFP düşüklüğü de ($<0,25$ MoM) spontan abortus, infant ölümü, ölü doğum, preterm doğum ve artmış makrozomi insidansı ile birliktedir (Baschat ve ark., 2002; Krause ve ark., 2001).

2.3.3. Ankonjuge östriol (Unkonjuge Estriol)/(uE3)

Östrojenler; kadın fenotipinin oluşmasında, germ hücre olgunlaşmasında, hamileliğin gelişmesi ve sürdürülmesinde rol oynar. Östron (E1), östradiol (E2) ve östriol (E3) olmak üzere insanlarda biyolojik olarak aktif üç ana östrojen vardır. Diğer steroid hormonlar gibi, kendi spesifik nükleer reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler.

En güçlü doğal insan östrojeni E2'dir ve onu E1 takip eder. Östrojen reseptörü için E2 afinitesinin sadece %20'sine sahip olan ise E3 ise E1 ve E2 androjenik steroidler olan androstenedion ve testosterondan sentezlenir. Gebelikte yükselen ve normal fetüs tarafından salgılanan E3 ise büyük çoğunlukta E2 ve az bir oranda E1'in 16-alfa-metabolitlerinden oluşur. Plasentada progesteron gibi 21 karbonlu steroidlerin 19 karbonlu androjenlere dönüşümü için gerekli olan steroidojenik enzim CYP17 olmadığından, plasentadaki östrojen üretimi diğer sistemlerden (fetal adrenal bezden) sağlanan öncüllere bağlıdır. Fetal adrenal bezde kolesterolden sentezlenen dihidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) 16-alfa hidroksilaz enzimi aracılığı ile fetal karaciğerde 16-alfa-hidroksi DHEA-S'a çevrilir, plasental sülfataz enzimi ile dekonjuge edildikten sonra ortaya çıkan ürün aromataz enzimi ile aromatize edilerek ankonjuge östriol (uE3) elde edilir (Simpson ve ark., 1997). Konjüge E3'ün yarı ömrü kısadır ve total konsantrasyonu enterohepatik dolaşımdan çok etkilenmektedir. Bu nedenle anne kanında bulunan total E3'ün %10 civarını oluşturan uE3 fetoplasental yapımı daha iyi gösterdiği için tarama amaçlı kullanılmaktadır (Hedriana ve ark., 2001).

Down sendromlu fetüs taşıyan kadınların idrarında östriol seviyelerinin normalden daha düşük olduğunu ilk kez Trolle ve Jorgansen tarafından bildirilmiş ve daha sonra yapılan araştırmalar ikinci trimesterde bu kadınların serumlarında da uE3 seviyelerinin düşük olduğunu göstermiştir. Bu durum tek başına anlamlı olmasa da uE3'ün bir marker olarak Down sendromu taramasında kullanılabileceğini ortaya koymuştur (Habib, 1977). Düşük östriol seviyeleri (MoM<0,5), kromozomal anomaliler, fetal yapısal anomaliler (anensefali), fetal ölüm ve fetal metabolik hastalıklar (hipokortizolizm, konjenital adrenal hipoplazi, steroid sülfataz eksikliği, plasental aromataz eksikliği ve Smith-Lemli-Opitz Sendromu) ile ilişkilidir (Gagnon ve ark., 2008).

2.3.4. İnhibin-A (İNHA)

İlk kez Mottram ve Cramer tarafından 1923 yılında keşfedildi. Alfa ve beta olmak üzere İNHA hormonunun iki alt grubu vardır. Overlerde granüloza hücrelerinden ve testislerde sertoli hücrelerinden üretilir. Gebe kadınlarda korpus luteum, overler ve fetoplasental sistemden salgılanır. Gebe olmayan kadınlarda ise ovaryan dominant

follikülden salgılanır. Hipofizden FSH salgılanmasını suprese eden İNHA bu yolla ovulasyon ve sperm üretimi üzerine etki eder (Valmu ve ark., 2006; Watt ve ark., 1996). Hamile kadınlarda ilk 10 hafta boyunca artarak ilerleyen İNHA düzeyi 25. haftaya kadar sabit kalır ve son trimesterde yeniden yükselerek gebeliğin son haftalarında maksimum seviyesine ulaşır.

İNHA fetoplasental sistem tarafından üretilmekte ve dışarıdan uygulanan ilaç tedavilerinden etkilenmemektedir. Bu nedenle in vitro fertilizasyon (IVF) olgularında gebeliğin erken saptanmasında, prenatal komplikasyonların erken tanısında ve over kanser tanısında kullanılması ile ilgili bir çok çalışma yapılmaktadır.

2.4. Gebeliğin Hipertansif Hastalıkları

ACOG tarafından 1972 yılında önerilen gebelikte hipertansif hastalıkların sınıflandırılması, 1990 ve 2000 yılında Amerika’da “Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı (NHBPEP) Çalışma grubu” tarafından güncellenmiştir. Günümüzde gelişmiş ülkelerde anne ölümlerinin en önemli sebeplerinden ikincisi olarak değerlendirilen gebelikte hipertansiyon, Kronik Hipertansiyon, Gestasyonel Hipertansiyon ve kötü ilerleme ihtimali yüksek Preeklampsi-Eklampsi ve Kronik Hipertansiyon ile birlikte Süperempoze Preeklampsi olarak 5 farklı kategoride değerlendirilmektedir. Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde maternal ölümlerin %10-15’nin nedeninin preeklampsi ve eklampsi olduğu gösterilmiştir (Duley, 2009). Gebeliğin hipertansif hastalıkları prematüriteye bağlı morbidite ve mortalitenin önlenabilir nedenlerinden biridir (Kattah ve Garovic, 2013).

Hipertansiyon hastalarında olduğu gibi gebelikte de hasta dinlendirilmeli ve istirahat halinde kan basıncı ölçülmelidir. Gebelikte hipertansiyon tanısı, istirahat halindeki bir gebede aynı koldan en az iki kez 4 saat ara ile ölçülen sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının ise 90 mmHg veya daha yüksek olması durumunda konulmaktadır (Sinkey ve ark., 2020). En az 15 dakika ara ile iki ayrı ölçümde sistolik kan basıncının 160 mmHg, diyastolik kan basıncının ise 110 mmHg ve üzerinde olması şiddetli hipertansiyon olarak değerlendirilir (Vest ve Cho, 2012).

2.4.1. Gestasyonel hipertansiyon (GHT)

Daha önce tansiyon hastalığı olmayan, ilk kez gebelikle beraber 20. gebelik haftasından sonra başlayan, sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olduğu, proteinürinin ve hedef organ fonksiyon bozukluğunun eşlik etmediği, kan basıncının postpartum ilk 12 hafta içerisinde normal sınırlara dönmesi ile kesin tanısının konulabildiği geçici bir hipertansif durum olarak değerlendirilir (ACOG, 2020). Tüm gebeliklerin yaklaşık %5-10'unda rastlanan GHT, gebelikteki hipertansif durumların en sık görülen formudur. GHT'nin rastlanma oranı nulliparda %6-17, multiparda %2-4'dür (ACOG, 2020) ve hem maternal hem fetal morbidite ile ilişkilidir. GHT nedeni ile takip edilen hastaların %25-40'ında preeklampsisi semptomları gelişebilmektedir. Bu yüzden bu hastaların yakın takibi çok önemlidir.

2.4.2. Preeklampsisi

Preeklampsisi, gebeliğin 20. haftasından sonra başlayan yüksek tansiyon ile birlikte proteinüri olsun veya olmasın hedef organ disfonksiyonu ile karakterize, bütün sistemleri kapsayan, maternal ve fetal mortalite ve morbiditeyi etkileyebilen bir hastalıktır. Preeklampside yüksek tansiyona eşlik eden biyokimyasal ve klinik bulgular Tablo 2.1.'de, preeklampsisi için risk faktörleri ise Tablo 2.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Preeklampside biyokimyasal ve klinik bulgular (ACOG, 2020' den kullanılmıştır).

1. 24 saatlik idrar proteinüri $\geq 0,3$ gr ya da protein/kreatinin oranı ≥ 30 mg/mmol (0,3 mg/mol) veya rutin idrar tetkikinde dipstick ile $\geq +2$
2. Trombosit sayısı $<100\ 000/\text{microL}$
2. Serum kreatinin $> 1,1$ mg/dL veya bilinen başka böbrek hastalığı olmadığında kreatinin konsantrasyonunun iki kat artması
4. Karaciğer enzimlerinin en az iki katına yükselmesi
5. Akciğer ödemi
6. Yeni başlamış kalıcı baş ağrısı
7. Görsel semptomlar (örn. yanıp sönen ışıklar veya kıvılcımlar, bulanık görme,)

Tablo 2.2. Preeklampsi için risk faktörleri (Bartsch ve ark., 2016' dan kullanılmıştır).

1. Etnik ve sosyal karakteristikler gebelikte hipertansiyon sıklığını 3 kat arttırabilmektedir.
2. İleri anne yaşı (40 yaş üzeri) veya genç yaş <18 yaş
3. Hamilelik öncesi obezite veya fazla kilo (vücut kitle indeksi(VKİ) >25 kg/m2) . Gebelik öncesi VKİ'deki her 5 ila 7 kg/m2 artış ile beraber preeklampsi riski iki kat artıyor (O'Brien ve ark., 2003).
4. Çoğul gebelik–yapılan bir çalışmada preeklampsi görülme sıklığı tekil gebeliklerde %5, ikizlerde %8-13 ve üçüz gebeliklerde %11 olarak saptandı (ESHRE, 2020).
5. Nullipar
6. Pregestasional diyabette risk artışı, böbrek veya damar hastalığı, anormal lipid metabolizması, yüksek plazma insülin seviyeleri/insülin direnci ve obezite gibi çeşitli faktörlerle ilişkilendirilmiştir.
7. Önceki gebeliğinde preeklampsi hikayesi
8. Önceki gebelikte plasental yetmezlikle ilgili komplikasyonların (FGR, intrauterin ex) yaşanmış olması.
9. Kronik Renal hastalıklar
10. Otoimmün hastalıklar (SLE)
11. Kronik Hipertansiyon
12. Daha önceki gebeliğin 10 yıldan önce olmasıdır
13. Yardımcı üreme tekniği kullanılması sonucu oluşan gebelik

2.4.2.1. Preeklampsi etiyopatogenezi

Normal bir hamilelikte, plasental implantasyon bölgesinde myometriyal ve desidüal damar sistemi, spiral arteriyollerin terminal kısmı tamamen açık olacak şekilde yeniden şekillenir ve optimal maternal-fetal besin ve oksijen değişimi sağlamak için yüksek kapasiteli, düşük dirençli bir sistem ile sonuçlanır. Preeklampside gebeliğin erken döneminde spiral arterlerin yeniden şekillenmesi, suboptimal uteroplazental kan akışına ve hipoksik trofoblast dokusu oluşumuna neden olmaktadır. Plasentada oksidatif stres durumu gelişir ve villöz anjiyogenezi olumsuz etkiler. Hamilelik ilerledikçe, patolojik plasenta tarafından maternal dolaşıma vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) ve plasental büyüme faktörünü (PIGF) bağlayan antianjiyogenik faktörleri (endoglin ve çözünür fms benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1)) daha fazla salgılanır. Bu durum yaygın maternal vasküler inflamasyon yaparak endotel

disfonksiyon ve vasküler hasar oluşturur. Bu da yüksek tansiyon, proteinüri ve preeklampsinin diğer klinik belirtilerine yol açar (Meekins ve ark., 1994; Myatt, 2002; Roberts ve Redman, 1993).

Sigara dumanının fms benzeri tirozin kinaz-1'i (sFlt-1) azaltması ve preeklampsin mekanizmalarına ters etki yapan plasental büyüme faktörünü (PIGF) artırması nedeniyle sigara içen kadınlarda preeklampsin olasılığı içmeyen kadınlara göre daha az olarak görülmektedir (Mehendale ve ark., 2007).

2.4.2.2. Preeklampsin sınıflaması

Preeklampsinin, erken başlangıçlı (<34 gebelik haftası) ve geç başlangıçlı (≥34 gebelik haftası) olmak üzere iki alt tipi vardır. Klinik olarak semptomlar aynı olsa da, spektrumu ve sonuçları farklılık göstermektedir. Erken başlangıçlı preeklampsin, daha şiddetli plasental ve maternal/fetal klinik bulgularla ve buna bağlı olarak daha kötü maternal/fetal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (Harmon ve ark., 2015; Lisonkova ve Joseph, 2013; Roberts ve ark., 2021).

Yapılan bir çalışmada, preeklampsin tanısı alan hastaların yaklaşık %85'i geç başlangıçlı (≥34. gebelik haftasında), %10'u erken başlangıçlı (<34. gebelik haftasında) olabileceği gösterilmiştir (Cunningham ve Lindheimer, 1992; Sibai, 1988; Al-Safi, 2011).

Preeklampsinin tipik seyri dışında atipik formları da vardır, biri 20. gebelik haftasından önce ortaya çıkan preeklampsidir. Vakaların çoğu, lupus nefriti, trombotik trombositopenik purpura (kalıtsal olabilir), hemolitik-üremik sendrom, molar gebelik ve antifosfolipid sendromu (APS) ile ilişkilidir (Wright ve ark., 1995).

Atipik formlardan bir diğeri, doğum sonrası preeklampsidir. Normal geçen bir gebelik ve doğumdan sonraki ilk 48 saat ile altı hafta arasında preeklampsin semptomlarının başlaması olarak tanımlanabilir (Al-Safi, 2011). Bu hastaların hastaneye en sık başvurma nedeni ise baş ağrısıdır. Yapılan çalışmalardan birinde hastaneye başvurma şikâyetlerinin %70'i baş ağrısı, %20-30'u nefes darlığı olarak belirtilmiştir. Gecikmiş doğum sonrası preeklampsin için risk faktörleri, tipik preeklampsin ile benzer görünmektedir ve bazı hastalarda hiçbir risk faktörü yoktur (Redman ve ark., 2019).

Tansiyon yüksekliği olmadan saptanan proteinüri izole proteinüri olarak adlandırılmaktadır. İzole proteinürisi olan 96 gebenin olduğu retrospektif bir çalışmada hastaların %13'ünde antepartum veya intrapartum, %8'inde postpartum dönemde preeklampsia geliştiği tespit edilmiştir (Shinar ve ark., 2016). Gebelikte görünen izole proteinüri preeklampsinin erken belirtisi olabilir.

Hafif ve şiddetli preeklampsia olmak üzere iki klinik formda karşımıza çıkmaktadır. ACOG 2020 yılında bir klavuz yayınladı. Bu klavuza göre şiddetli preeklampsia tanısını koymak için aşağıda Tablo 2.3.'de belirtilen kriterlerden bir veya daha fazlasının bulunması gerekmektedir (ACOG, 2020).

Tablo 2.3. Şiddetli Preeklampsia kriterleri (ACOG, 2020' den kullanılmıştır).

1.	Hasta yatakta istirahat halinde iken, en az 6 saat aralıklarla 2 kere ölçülen kan basıncının 160/110 mmHg ve daha yüksek olması
2.	24 saatlik idrar örneğinde proteinüri 5 gr veya daha fazla veya rastgele en az 4 saat aralıkla bakılmış 2 idrar örneğinde 3 + veya daha fazla proteinüri
3.	24 saatte idrar miktarının < 500 ml (Oligüri)
4.	Yeni başlamış serebral ve görsel bozukluklar; Şiddetli baş ağrısı, bilinç bozukluğu, bulanık görme, skotomlar
5.	Pulmoner ödem veya siyanoz
6.	Sağ üst kadranda ağrısı veya Epigastrik
7.	Karaciğer fonksiyonlarının bozulması (AST > 72 IU/L)
8.	Trombositopeni (< 100 000 trombosit/mm ³)

Yapılan araştırmalarda şiddetli preeklampside 24 saatlik idrar proteininin bakılması, rastgele bakılan idrarda proteine göre daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (James, 1999). Başka bir çalışmada preeklampsili gebelerde sık rastladığımız el sırtında ve yüzdeki belirgin ödem %35 normotansif gebelerde de görüldüğü için tanı kriteri olarak kullanılmamaktadır (Cunningham, 2001).

Preeklampsia ciddi maternal, fetal morbidite ve mortalite ile ilişkili olup, erken ve uzun dönemde birçok komplikasyon ile sonuçlanabilmektedir. Eklampsia, plasenta dekolmanı, HELLP sendromu, Dissemine İntravasküler Koagülopati (DIC), pulmoner ödem, Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), Akut Böbrek yetmezliği (ABY) ve ölüme neden olabilmektedir. Uzun dönemde ise diyabetes mellitus, hipertansiyon,

koroner arter hastalığı ve erken ölüme yol açabilmektedir. Akut dönemde fetal gelişme kısıtlılığı (FGR), prematürite, ölü doğum ve neonatal ölüme neden olmaktadır. Kronik dönemde ise mentalmotor gelişim geriliklerine yol açabilmektedir (Sibai, 2003; Saphier, 1998).

2.4.3. Eklampsi

Preeklampsik bir gebede konvulziyonların görülmesi olarak tanımlanmış olup, şiddetli preeklampsi spektrumunun klinik belirtilerinden biridir. Bu nöbetler doğum öncesi, doğum ve doğumdan sonra da görülebilmektedir. Preeklampsi hastalarında antikonvulsiyon profilaksisi amacı ile magnezyum sülfat başlanması görülmeye insidansında fark edilecek kadar düşüşe neden olmuştur. Risk faktörleri preeklampsi ile benzerdir. Yaş çok önemli risk faktörü olup, ergenlik döneminde, yirmili yaşların başında ve görülmeye sıklığı 35 yaşından sonra artmaktadır. Eklampsi genellikle jeneralize tonik-klonik nöbet ile kendini gösterir.

Eklampsik nöbetlerin kesin nedeni tam olarak anlaşılamasa da, patogenezi açıklayacak 2 farklı hipotez vardır. Bunlardan birinci modele göre, hipertansiyon, serebral dolaşımın otoregülatuar sisteminin bozulmasına neden olarak hiperperfüzyona, endotelial disfonksiyona, vazojenik ve/veya sitotoksik ödeme yol açar. Diğer modele göre ise hipertansiyon otoregülatuar sistemin aktivasyonuna neden olarak serebral damarların vazokonstriksiyonuna, hipoperfüzyona, lokalize iskekiye, endotel disfonksiyona, vazojenik ve/veya sitotoksik ödeme neden olur. Patogeneizde serebral inflamasyon da rol oynayabilir.

2.4.4. Kronik hipertansiyon (KrHT)

Gebelerin yaklaşık %3'ünde görülen, genellikle primer hipertansiyondur. Kan basıncının 20. gebelik haftasından önce 140/90 mmHg ve daha yüksek olması veya ilk kez gebelikte tanısı konularak postpartum 12. haftadan sonra da devam eden kan basıncı yüksekliğidir. Preeklampsi riski bu hastalarda yüksektir (Cunnigham ve ark., 2010). Preeklampsi gelişmesinden bağımsız olarak kronik hipertansiyonlu gebeler normotansif gebelerle kıyaslandığında bu gebelerde fetal gelişim geriliği ve intrauterin fetal kayıp görülmeye oranı daha yüksektir (Rey ve Couturier, 1994).

2.4.5. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi (Süperempoze preeklampsi)

Daha önceden bilinen tansiyon hastalığı olan veya 20. gebelik haftasından önce hipertansiyon tanısı konulan gebelerde aşağıdaki bulguların eşlik etmesidir (Gofton ve ark., 2001).

- a) Yüksek tansiyon ile birlikte yeni başlayan proteinüri ($\geq 0,3$ gr/24 saat)
- b) 20. gebelik haftasından önce mevcut olan proteinürde artış
- c) Tansiyonda ani yükselme
- d) Trombosit sayısı $<100\ 000/ \text{ml}$
- e) Karaciğer enzimlerinde artış
- f) Preeklampsi klinik semptomlarının (epigastrik ağrı, baş ağrısı veya skotom) başlaması

2.5. HELLP Sendromu

HELLP sendromu, ilk kez Weinstein ve arkadaşları tarafından 1982 yılında tanımlanmıştır. Periferik yaymada mikroanjiopati, hemoliz, karaciğer enzim düzeylerinin yükselmesi ve trombositopeni ile karakterize bir sendromdur (H: hemoliz; EL: elevated liver enzymes; LP: low platelet) (Sibai, 2003; Weinstein, 1982). Tüm gebeliklerin %0,1-0,6'sında, gebeliğin hipertansif hastalıklarının %4 ile %1-2'sinde görülmektedir, mortalitesi ve morbiditesi yüksektir. HELLP sendromu preeklampsiden farklı olarak daha erken gebelik haftalarında ortaya çıkabilmektedir (Audibert ve ark., 1996). Multiparlarda ve beyaz ırkta daha fazla görülmektedir (Sibai ve ark., 1993). HELLP sendromunun en sık rastlanan bulgusu ise trombositopenidir ($<100\ 000$ trombosit/ mm^3) (Sibai ve ark., 2002). HELLP sendromunun %20-25'i tansiyon hastalığı olmayan gebelerde de görülmektedir. Bu yüzden tanı için uyarıcı en önemli bulgu trombositopenidir.

Yapılan histopatolojik çalışmalarda karaciğerde intravasküler fibrin birikimleri sonucunda sinüzoidal obstrüksiyon ve intrahepatik basınç artışı oluşmaktadır. Ardından vasküler konjesyona bağlı oluşan intraparakimal subkapsüler hemoraji, hepatik nekroz ve kapsüler rüptür ile karakterize olduğu düşünülen bir sendromdur (Saphier ve Repke, 1998; Weinstein, 2005).

HELLP sendromunda gastrointestinal şikâyetlerin çok olmasından dolayı ayırıcı tanıda mutlaka diyabetes insipidus, hiperemesis gravidarum, gebeliğin akut karaciğer yağlanması, hepatit, hemolitik üremik sendrom, glomerülonefrit, pyelonefrit, hepatik ensefalopati, idiyopatik trombositopeni, trombotik trombositopenik purpura, sistemik lupus eritematozus, gastrit, pankreatit, apandisit ve kolesistit gibi hastalıklar ekarte edilmelidir (Isler ve ark., 1999). Bu yüzden, gebe hastada karaciğer enzimleri, trombosit sayısı gibi tahliller mutlaka takip edilmeli ve bu bulguların olabileceği hastalıklar gözden kaçırılmamalıdır (Sibai, 1990). HELLP sendromunda görülebilecek klinik semptomlar Tablo 2.4’de özetlenmiştir (Isler ve ark., 1999).

Tablo 2.4. HELLP sendromunda klinik semptomlar (Isler ve ark., 1999’ dan kullanılmıştır).

Huzursuzluk	%90
Epigastrik ağrı	%65-90
Yüksek tansiyon	%80
Sağ üst kadranda ağrısı	%80
Bulantı kusma	%36-50
Baş ağrısı	%31
Görme bozukluğu	%6
Sarılık	%5

HELLP sendromu tanısı klinik semptomlardan daha çok laboratuvar bulguları baz alınarak konulur. Hemolize bağlı mikroanjiyopatik hemolitik anemi, artmış karaciğer enzim düzeyleri ve en önemlisi trombositopeninin olması tanı için önemli kriterlerdendir. Laboratuvar bulguları dışında klinik semptomlar arasında yaygın ödem, , aşırı kilo alımı, bulantı ve sağ üst kadranda ağrısı varlığı dikkat edilmesi gereken bulgulardandır (Martin ve ark., 2006).

HELLP sendromu için 1980'lerde Mississippi ve Tennessee Üniversitelerinden 2 araştırmacı tarafından yapılan 2 sınıflandırma sistemi vardır (Gilboa ve ark., 2006). Tennessee sınıflandırmasında tanı kriterleri PLT <100 000 /dl, LDH >600 IU/I, AST >70 IU/I olarak kabul edilmiştir. Mississippi sınıflandırması ise aşağıdaki Tablo 2.5.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.5. HELLP sendromu Mississippi sınıflandırmasında tanı kriterleri (Gilboa ve ark., 2006' dan kullanılmıştır).

HELLP SINIFLAMASI	1	2	3
Mississippi	PLT <50 000/dl	PLT <100 000/dl ve >50 000/dl	PLT <150 000/dl ve >100 000/dl
Kriterleri	AST veya ALT >70 IU/I	AST veya ALT>70 IU/I	AST veya ALT>40 IU/I
	LDH >600 IU/I	LDH >600 IU/I	LDH>600 IU/I

Preeklampside olduğu gibi HELLP sendromunun da primer tedavisi doğumdur. 34. gebelik haftasından küçük fetüslerde akciğer maturasyonunu tamamlaması için kortikosteroid uygulanması ve bunu takiben doğum kararının verilmesi için beklenmesi üzerine yapılan çalışmalarda, bu şekilde ekspektan yaklaşımın herhangi maternal ve perinatal sonuçlar üzerinde bir faydası olmadığı gösterilmiştir (Isler ve ark., 1999; Saphier ve Repke, 1998; Sibai, 2004). HELLP sendromunda doğum şeklinin hastanın mevcut kliniğine göre seçilmesi önemlidir. Kliniği uygunsa ve normal doğum için başka kontrendikasyon yoksa hastaya normal doğum indüksiyonu başlanabilir. Eğer eylem uzarsa veya normal doğum için kontrendikasyon varsa sezeryanla doğum tercih edilebilir. Bu hastaların genel anestezi olması uygundur. Yapılan çalışmalara göre trombosit düzeylerinin 75 000 altında olması epidural anestezi için mutlak kontrendikasyondur (Acar ve ark., 2014;. Sibai, 2004). Trombosit düzeyleri 20 000 'in altında ise mutlaka trombosit süspansiyonu transfüzyonu

başlanmalı, sezeryanla doğum için en az trombosit düzeyinin 40 000-50 000 düzeyinde olması sağlanmalıdır.

HELLP sendromlu hastalar doğru yönetim ile büyük çoğunluğu 24-48 saat içerisinde stabilize olmaktadır. Sonraki gebeliklerde tekrarlanma ihtimali %2-27 arasındadır. Bunlarla birlikte sonraki gebeliklerde preeklampsi, GHT, preterm eylem, dekolman plasenta ve fetal gelişim kısıtlılığı (FGR) gibi gebelik komplikasyonlarının olma riski normal bir gebelik geçirmiş kadınlara göre daha yüksektir (Isler ve ark., 1999).

2.6. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

İlk kez gebeliğe bağlı ortaya çıkan ve gebelik boyunca devam eden glikoz intoleransıdır (Davey, 2005). Gebelikte en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Gebelikten önce tanı alan tip 1 veya tip 2 diyabet genel olarak pregestasyonel diyabetes mellitus olarak bilinir (ADA, 2014).

GDM insidansı ileri maternal yaş ve obezite oranının artması ile birlikte progresyon göstermekte olup, bütün dünya üzerinde fetal ve maternal morbidite artmasıyla sonuçlanmaktadır (Mccance ve ark., 2017). Daha önceki gebeliğinde GDM öyküsü, makrozomik veya gestasyonel yaşa göre büyük bebek (Large for Gestational Age-LGA) doğurmuş olmak, polikistik over sendromu (PCOS) tanısı olması, ileri yaş, obezite olan hastalar GDM gelişimi için yüksek risk faktörüdür (Spaight ve ark., 2016). GDM hem fetal hem de maternal morbidite ile sık ilişkilidir (ADA, 2020).

2.6.1. Tarama

Erken gebelikte Ulusal ve uluslararası kılavuzların DM tarama grubu için önerileri Tablo 2.6’da belirtilmiştir.

Tablo 2.6. Ulusal ve Uluslararası kılavuzların erken gebelikte DM tarama grubu için önerileri (Ulusal ve Uluslararası diyabet klavuzu, 2020’ den kullanılmıştır).

ADA*	1. DM için bir veya daha fazla risk faktörü varlığı 2. Birinci derece akrabada DM varlığı 3. Yüksek riskli ırk/etnik köken 4. Kardiyovasküler hastalık öyküsü 5. Hipertansiyon (140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi kullanımı) 6. HDL <35 mg/dl; Trigliserid >250 mg/dl 7. PCOS 8. Fiziksel hareketsizlik 9. İnsülin direnciyle ilişkili diğer klinik durumlar (Örn. Akantozis nigricans, şiddetli obezite) 10. Daha önce GDM'si olan kadınlar <i>en az 3 yılda bir DM taraması yaptırılmalıdır.</i>
ACOG*	1. Bir ve daha fazla ek risk faktörü olan obez veya aşırı kilolu kadınlar (VKI ≥ 25 kg/m² veya Asyalı Amerikalılarda ≥ 23 kg/m²): 2. Fiziksel hareketsizlik 3. Birinci derece akrabada DM varlığı 4. Yüksek riskli ırk veya etnik köken 5. makrozomik bebek öyküsü varlığı (≥ 4 kg) 6. Önceki gebeliklerde GDM 7. Hipertansiyon (140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi kullanımı) 8. HDL <35 mg/dl; Trigliserid >250 mg/dl 9. PCOS 10. HbA1c $\geq 5,7$; bozulmuş glikoz toleransı veya bozulmuş açlık glikozu 11. İnsülin direnci ile ilişkili diğer klinik durumlar (Örn. Akantozis nigricans, gebelik öncesi VKI >40 kg/m²) 12. Kardiyovasküler hastalık öyküsü
SIGN*, NICE*	Bir veya daha fazla risk faktörü varlığı: 1. Birinci derece akrabada DM varlığı 2. Yüksek riskli ırk/etnik köken 3. VKI >30 kg/m² 4. Önceki gebeliklerde makrozomik bebek varlığı (≥ 4 kg) 5. Önceki gebeliklerde GDM

American Diabetes Association (ADA) (ADA, 2021), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (ACOG, 2018), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (SIGN, 2010), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (NICE, 2018).

Tablo 2.7. Gestasyonel diyabet için maternal risk faktörleri (TEMD, 2020’ den kullanılmıştır)

Maternal Demografik ve Fiziksel Faktörler	• İleri(>40) yaş • Kısa boylu olmak • Ailede diyabet öyküsü • Riskli etnisiteler • Düşük doğum ağırlığı • Daha önce PGDM öyküsü • Glikozüri • Parite • Kortikosteroid veya antipsikotik ilaç kullanılması
Maternal Klinik Faktörler	• Obezite • Diyet (kırmızı/işlenmiş et ürünlerinden zengin beslenme) • • Fiziksel Çoğul gebelik inaktivite • Aşırı kilo artışı • α-Talasemi yatkınlığı • Hipertansiyon • PCOS
Önceki Obstetrik Öykü	• Makrozomi (>4,5 kg bebek doğumu) • GDM öyküsü •
Kaynak: (TEMD, 2020)	

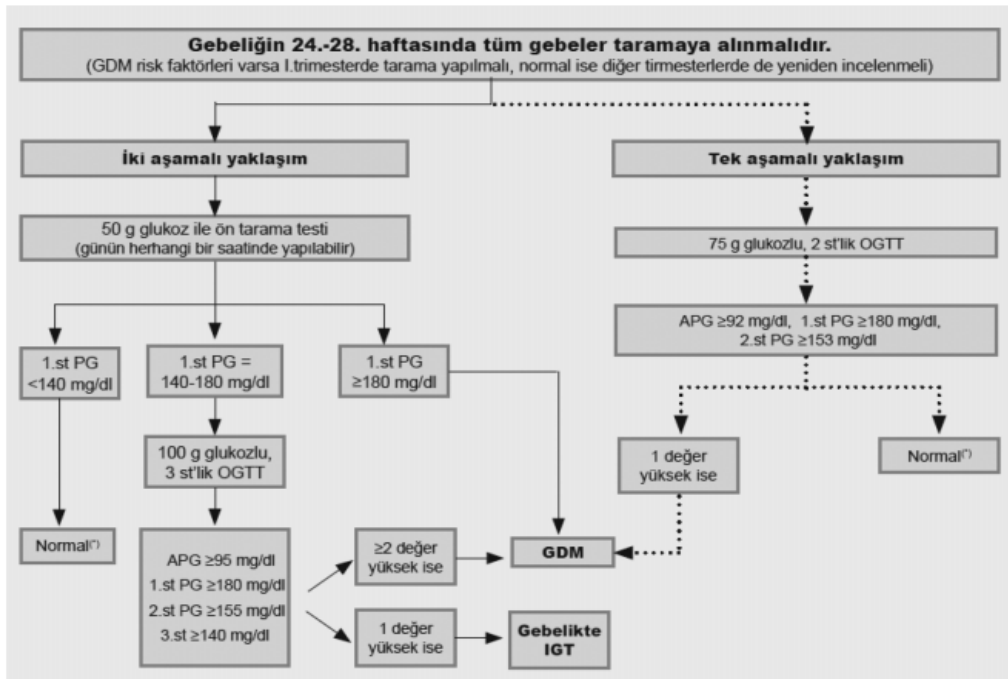
GDM taramasının 24–28. gebelik haftalarında önerilmesinin nedeni zamanında tanı konularak yakın takibe alınması, mortalite ve morbidite oranı yüksek olduğu için gebenin bu süre zarfında kan şekeri regülasyonunun sağlanmasıdır. Tablo 2.7’de gösterildiği gibi yüksek riskli popülasyonda erken dönemde (<20. gebelik haftası) ilk muayeneden itibaren hastalarda açlık plazma glikoz düzeyinin (APG) ölçülmesi ve diyabet risk değerlendirilmesi mutlaka yapılmalıdır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) diyabet kılavuzuna göre ilk perinatal muayenede bakılan AKŞ (açlık kan şekeri) normal olmasına rağmen eğer gebe Tablo 2.7’de gösterildiği gibi yüksek risk grubuna dâhil ise diyabet taraması (75 gr oral glikoz tolerans testi (OGTT) öneriliyor) yapılarak gebe olmayan insanlar için belirlenmiş kriterlere göre değerlendirilmelidir. Normal değerlerde ise 24–28. gebelik haftasında iki basamaklı tarama yapılmalıdır (TEMD, 2020).

GDM taraması için 20 yıldan fazladır altın standart, ADA dâhil olmak üzere diğer kuruluşlar tarafından da kabul edilen iki aşamalı taramadır. Tarama açlık plazma glikoz seviyesinin ölçümü ve 50 gr glikoz çözeltisinin oral alımından sonra 1. saat

tokluk plazma glikoz ölçümü şeklinde yapılıyor. Bu test sonucunda yüksek veya sınırdan değerlendirilen riskli gebelere daha sonra 75 gr veya 100 gr OGTT yapılarak tanı konuluyor.

Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma grupları Birliği (IADPSG) 2010 yılından itibaren hem tanı hem de tarama amaçlı olarak tek aşamadan oluşan 75 gr OGTT yapılmasını önermektedir (Tablo 2.8). TEMD ise altın standart olarak ikili yaklaşımı önermektedir (Şekil 2.1).

Şekil 2.1. TEMD iki aşamalı ve tek aşamalı gestasyonel diyabet taraması ve tanısı (TEM, 2020' den kullanılmıştır)



Tablo 2.8. Gestasyonel diyabetes mellitus tanı kriterleri (TEMD, 2020'den kullanılmıştır).

İki Aşamalı Test	AKŞ *	1.saat TKŞ**	2.saat TKŞ	3.saat TKŞ
İlk Aşama: 50 gr glukozlu test		≥140		
İkinci Aşama 100 gr glikozlu OGTT (en az 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥95	≥180	≥155	≥140
Tek Aşamalı Test				
IADPSG kriterleri 75 gr glikozlu OGTT(en az 1)	≥92	≥180	≥153	-

IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma grupları Derneği, PP: Post Prandial (172) *-açlık kan şekeri, **-tokluk kan şekeri

2.6.2. Diyabetin fetal ve obstetrik komplikasyonları

GDM'de maternal ve neonatal komplikasyonlar genel olarak hiperglisemi ve bunun sonucunda oluşan metabolik değişikliklerle ilişkilidir. Bu yüzden PGDM ve GDM nedeni ile takip edilen hastalarda kan şekeri regülasyonunun sağlanması fetal ve maternal komplikasyonların kontrolü açısından çok önemlidir (Tablo 2.9. Berger ve ark., 2019).

Tablo 2.9. GDM'nin anne ve fetus/yenidoğan üzerindeki olumsuz sonuçları (Bayram ve ark., 2020' den kullanılmıştır).

Fetal ve neonatal	Maternal
1. Fetal malformasyonlar	
2. İntrauterin ölüm	
3. Polihidramnios	
4. Preterm doğum	
5. Fetal gelişme kısıtlılığı(FGR), Gebelik yaşına göre küçük (SGA)	1. Erken spontan gebelik kaybı
6. Makrozomi, Gebelik yaşına göre büyük (LGA)	2. Gestasyonel Hipertansiyon/Preeklampsi
7. Omuz distosisi	3. Enfeksiyonlar
8. Neonatal polisitemi ve hiperbilirubinemi	4. Operatif doğum
9. Neonatal hipoglisemi	5. Postpartum hemoraji
10. Neonatal hipokalsemi ve hipomagnezemi	6. DM, Obezite ve Metabolik Sendrom
11. Respiratuar Distress Sendromu (RDS)	
12. Çocukluk çağında diyabet, obezite	

2.6.3. Tedavi

Yapılan pek çok çalışmada GDM'li kadınlarda kontrol altına alınmayan veya alınamayan hiperglisemi ile GDM'ye bağlı komplikasyonlar arasında sık ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle maternal hem de fetal komplikasyonları azaltmakta erken tanı ve tedavi önemli olabilmektedir (Chiefari ve ark., 2017). Tanı doğrulandıktan sonra hastaya özel yaklaşım yapılarak egzersiz, beslenme ve kilo yönetimi başta olmak üzere gerekirse medikal tedaviyle (insülin, hipoglisemik ajanlar) desteklenmelidir.

2.7. Fetal Gelişim kısıtlılığı

İntrauterin gelişme kısıtlılığı (İntrauterine Growth Restriction-İUGR) veya diğer adı ile fetal gelişme kısıtlılığı (Fetal Growth Restriction-FGR) intrauterin fetal kayıpların en sık nedenidir. Preterm doğuma bağlı ölümlerden sonra neonatal ölümlerin de ikinci sık nedeni olarak bilinir (Radulescu ve ark., 2013).

Gebelik haftasına göre öngörüsü fetal ağırlık değerlendirilmesi ile modern tıpta ultrason programları, yapılan muayene sonucunu rapor şeklinde sunarak fetal gelişim hakkında bilgi edinmemizi sağlamaktadır.

İntrauterin fetal gelişimin safhalarından herhangi birine etki eden faktör olursa gelişim bozulabilmektedir. Bu fazlar aşağıdakilerdir (Williams ve ark., 1982):

1. Sellüler hiperplazi (ilk 16 hafta);
2. Sellüler hiperplazi + sellüler hipertrofi (32. haftaya kadar);
3. Sellüler hipertrofi (32 haftadan sonra)'dır.

FGR etiopatogenezinde en önemli faktör uteroplasental yetmezliğe neden olabilen maternal, plasental ve fetal nedenlerdir. Maternal nedenler; Plasental disfonksiyona neden olan preeklampsi, otoimmün hastalıklar, trombofili ve sigara kullanımıdır. Plasental nedenler; plasental bozukluklar ve umbilikal kord insersiyon patolojileridir. Fetal nedenlere, kromozomal ve konjenital anomaliler, genetik faktörler, perinatal enfeksiyonlar, çoğul gebelik vb. bildirilmiştir (Gaudineau, 2013).

Konjenital anomalilerin eşlik etmediği 32. gebelik haftasından önce oluşan FGR erken başlangıçlı, 32. gebelik haftasından sonra oluşan ise geç başlangıçlı FGR olarak tanımlanmaktadır.

FGR'de fetal ölüm, fetal asfiksi, anormal nörolojik gelişim, sendromu, neonatal hipoglisemi, hipotermi ve mekonyum aspirasyon riski yüksektir. Erken başlangıçlı FGR'de long-term mortalite riski daha yüksektir (Resnik, 2002).

FGR tanısının konulması ve yönetimi sağlıklı bir gebelik için önemlidir. Tanıda gestasyonel yaşın erken saptanması, maternal kilo artışı, fundus-pubis mesafesi ve risk faktörü olanlarda seri sonografi takibi önerilmektedir.

Gestasyonel yaşın doğrulanması tanı doğrulamada çok önemlidir. Bazen son adet tarihinin yanlış bilinmesi yanlış tanı ile sonuçlanabilir. Tanıda en önemli aşama ultrasonografi ve doppler yapılmasıdır. Ultrasonografide abdominal çevre (AC), biparietal çap (BPD), tahmini fetal ağırlık ölçümü ve amniotik sıvı volümü (AFİ amniotic fluid index) değerlendirilir. Doppler muayenesinde ise umbilikal arter (UA), uterin arter, orta serebral arter (MCA), ductus venosus (DV) ve serebroplasental oran (CPR) değerlendirilmesi yapılır (Warsof ve ark., 1986). Tanıda en önemli ultrasonografik bulgu tahmini fetal ağırlık ve AC değerinin 10 persantilden az

olmasıdır. Persantil ile fetüs büyüklüğü doğrudan orantılıdır, persentil ne kadar azsa, fetüsün de o kadar küçük olma ihtimali vardır (Crane ve Kopta, 1979; Shalev ve ark., 1991).

Uteroplasental yetmezlik hem maternal (uterin arter) hem de fetal kanlanmayı gösteren damarlarda (UA, MCA, DV) anormal doppler paternlerinin oluşmasına neden olmaktadır (Tablo 2.10. Berkley ve ark., 2012).

Tablo 2.10. Doppler bulguları (Berkley ve ark., 2012’ den kullanılmıştır).

Uterin arter	Umblikal arter	MCA	CPR (MCA PI / UA PI)	DV
1.S/D >2,7 2.Diyastolik akım kaybı 3.Sistol sonu çentiklenme	1.Diyastolik akım kaybı 2.Diyastolik ters akım paterni	1.Azalmış S/D 2.End-diyastolik akım	< 1	1.akımın olmaması 2.ters a dalgası

FGR hafif ve şiddetli olarak da sınıflandırılabilir. Eğer ek bir komplikasyon yoksa TFA 5-10 persentil arasında ise hafif, 5 persentilin altında ise veya oligohidramnios, umblikal arter PI artışı, umblikal arterde akım kaybı, reverse (ters) akım ve preeklampsi gibi maternal risk faktörleri de eşlik ediyorsa şiddetli FGR olarak tanımlanır (Kaur ve ark., 2008).

FGR’de doğum zamanına; Hastanın klinik durumu, tanının konulduğu gebelik haftası, eşlik eden risk faktörünün olması, doppler ve ultrason bulguları, biyofizik profil skoru ve NST sonucu değerlendirilerek karar verilmelidir. ACOG önerileri aşağıdaki gibi gösterilmiştir (ACOG, 2021):

1. Ek risk faktörü olmayan grup, 3-10 persentil arasında ise 38/38+0, 3 persentilin altında ise 37+0 gebelik haftasında, eğer daha ileri haftalarda tanı konulduysa o zaman gebeliğin sonlandırılması önerilir;

2. Umbilikal arter dopplerinde diyastolik akım kaybı varsa 37+0, eğer daha ileri haftalarda tanı konulduysa o zaman gebeliğin sonlandırılması önerilir;
3. Umbilikal arter dopplerinde end diyastolik akım olmadığında 33+0 / 34+0, reverse akım varsa 30+0/32+0 gebelik haftasında gebeliğin sonlandırılması önerilir;
4. Aynı zamanda fetal ve maternal komorbidite varsa doğum zamanlaması 34+0/37+0 gebelik haftasında olması önerilir.

Preterm doğum kararı verildiğinde fetal akciğer gelişim profilaksisi, nöroprotektif magnezyum sülfat tedavisi yapılmalıdır.

2.8. Dekolman Plasenta

Doğumun 3. evresini plasentanın ayrılması oluşturmaktadır. Plasentanın fetüs doğmadan önce uterusu birleştiği yerden total veya parsiyel ayrılmasına dekolman plasenta denir (Konje ve ark., 2000). Bu komplikasyon obstetrimin en önemli acillerinden biri olup zamanında müdahale edilmezse maternal ve fetal mortalite ile sonuçlanabilmektedir. İnsidansı %1-2 aralığında değişir (Hladky ve ark., 2002). Etiopatogenezi net olarak bilinmemekle birlikte, buna neden olabilecek faktörler vardır (Tablo 2.11).

Tablo 2.11. Dekolman plasenta risk faktörleri (Cunningham ve ark., 2001' den kullanılmıştır).

Maternal risk faktörleri (Cunningham ve ark., 2001)
İleri anne yaşı
Multiparite
Gebeliğin hipertansif komplikasyonları
PROM, koryoamnionit
Myoma uteri
Trombofili
Dekolman öyküsü
Kötü alışkanlıklar: sigara, kokain
Çevresel faktör : travma

Gebe hasta genellikle hastaneye vajinal kanama, şiddetli ağrı şikâyetiyle başvurur. Bu şikâyetlerle hastaneye başvuran gebe hasta plasenta dekolmanı açısından değerlendirilmelidir. Dekolman plasenta olan hastalarda aşırı uterin hassasiyet mevcuttur ve kontraksiyonlar arası dinlenme zamanı yoktur, uterus hiperstimule şekildedir. Geç başvuruda intrauterin kayıp, maternal kanamaya bağlı HELLP, DİC, böbrek yetmezliği, maternal ölüm gelişebilir veya travay takibi sırasında dekolman oluşmuşsa Non Stress Test (NST)'de fetal distres olarak kendini gösterebilir. Tanı konulduğunda acilen gebeliği sonlandırmak gerekmektedir (Baron ve Hill,1998).

2.9. Preterm Eylem

Preterm eylem (erken doğum) genel olarak 37. gebelik haftasından önce oluşan doğumlar olarak tanımlanmıştır. Erken (34. haftadan önce) ve geç (34-37. hafta arasında) preterm olarak sınıflandırılmaktadır (Williams, 2015). Tablo 2.12.'de preterm eylem kriterleri gösterilmiştir.

Erken doğum, 20-37. gebelik haftası arasında aktif doğum sancılarına ek olarak progresif artan servikal dilatasyonun, efasmanın, prezente olan kısmın doğum kanalında ilerlemesi veya erken membran rüptürünün eşlik etmesi olarak tanımlanmaktadır (Keren-Politansky ve ark., 2014). Erken doğum tehdidinin eylemden farkı ise servikal değişikliğin olmamasıdır (Velez ve ark., 2008).

Tablo 2.12. Preterm eylem kriterleri (Şener ve ark., 2014'den kullanılmıştır).

Her 10 dakikada 2 ve daha fazla kontraksiyonun olması
En az 30 saniye devam eden kontraksiyonların olması
Servikal değişikliklerin progresif olması
Servikal açıklığın 2 cm'den fazla olması
%80'den fazla Servikal silinmenin olması

Preterm eylem (erken doğum) insidansı Dünya Sağlık Örgütü tarafından %11,97 olarak raporlanmıştır (Creasy, 2004). Preterm eyleme bağlı olarak neonatal morbidite ve mortalite oranları artmaktadır. İntraventriküler hemoraji (IVH), retinopati, patent ductus arteriosus (PDA), respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner

displazi, hiperbilürubinemi, nekrotizan enterokolit (NEK) ve neonatal sepsis riski artmaktadır (Rush ve ark., 1978).

Preterm eylemin en sık nedeni idiyopatik olarak kabul edilir. Erken membran rüptürü, maternal/fetal endikasyonlar sonucu indüklenen preterm eylemler ve çoğul gebelikler diğer sık görülen nedenler arasındadır (Cunningham ve ark., 2001).

Bu grup hastaların hastaneye başvurma şikâyetleri sancı, su gelişi veya kanama olabilir. Hastaya yapılan ilk muayenede servikal uzunluk, servikal hunileşme (funneling), vajinal muayenede servikal dilatasyon, servikal efasman, servikal yumuşaklık, poş ve prezente olan kısmın seviyesi değerlendirilmelidir (Gomez ve ark., 1994). Andrews ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 20. gebelik haftasından önce 22 mm'den kısa servikal uzunluk ve funneling bulgusu olan gebelerde spontan erken doğum olasılığının arttığı bildirilmiştir (Hauth ve ark., 1998).

Genç ve ileri maternal yaş, multiparite, erken doğum öyküsü, yaşam tarzı, polihidramnion, çoğul gebelik, düşük tehdidi, servikal koterizasyon, konizasyon öyküsü, üriner enfeksiyon, bakteriyel vajinozis ve uterin anomaliler preterm doğum için başlıca risk faktörleridir (Cunningham ve ark., 2015).

Erken preterm olgularında kontrendikasyon yoksa akciğer maturasyonu ve nöroprotektif amaçlı tedaviye zaman kazanmak için tokoliz başlanması, kazanılacak bu 48 saatlik sürede yenidoğan yoğun bakım yeri ayarlanması önerilmektedir (Crowley, 2000). Tokoliz 24 -34. gebelik haftalarında uygulanır, 24. haftadan önce ve 34. haftadan sonra uygulanması önerilmemektedir (ACOG, 2003).

2.10. Erken Membran Rüptürü (Preterm Membran Rüptürü-PROM)

Doğum eylemi başlamadan en az bir saat önce amniotik zarların açılması erken membran rüptürü (EMR) olarak tanımlanır. Eğer su gelişi 37. gebelik haftasından önce olursa bu durum prematür erken membran rüptürü (PPROM) olarak tanımlanır (Maxwell, 1993). Etiyolojik nedeni tam bilinmemekle beraber araştırmalar intraamniotik enfeksiyonun yüksek risk oluşturabileceğini göstermektedir.

EMR tanısı alan ve hastanede hospitalize edilen gebelere gebelik haftasına göre yönetim uygulanmaktadır, öncelikle enfeksiyon profilaksisinin başlanması, preterm gebelikde akciğer maturasyon planlamasının yapılması gerekmektedir.

24. gebelik haftasından küçün gebelik ise fetal viabilitenin altında olması, gittikçe oligohidramnionun artması nedeni ile gebeliğin sonlandırılması seçeneği düşünülmelidir. 24-34. gebelik haftası arasında olan olgularda ek bir risk faktörü yoksa, enfeksiyon markerları normal değerlerde ise yakın takip edilerek 34. haftadan sonra doğum planlanabilir. 34-37. haftalar arasında ise fetal maturasyon tamamlanmışsa doğum induksiyonu önerilir (ACOG, 2007).

2.11. Apgar Skorlaması

Yenidoğan bebeğin ileri yaşam desteğine olan ihtiyacını belirlemek için kullanılmaktadır. Yenidoğanın 1. ve 5. dakika kalp atım hızını, solunum sayısını, kas tonusunu, refleksini, cilt rengini değerlendirip puan vererek yapılan bir skorlama sistemidir. Tablo 2.13’ de gösterilmiştir. (Cunningham ve ark; 2005).

Tablo 2.13. Apgar skorlaması (Cunningham ve ark; 2005’ den kullanılmıştır).

	0 puan	1 puan	2 puan
Activity-kas tonusu	Haraketsiz	Üst ve alt ekstremitte fleksiyonda	Aktif karakterli
Pulse-kalp atım hızı	Yok	<100	>100
Grimace-refleks	Gevşek	Az tepkili	Aktif tepkili
Appearance-cilt rengi	Mor, solgun	Pembe vücut, mor eller ayaklar	Pembe
Respiration-solunum sayısı	Yok	Yavaş ve düzensiz	Normal ağlama

Sonuç: 7-10 puan normal, 4-6 puan orta, 0-3 puan ağır depressif yenidoğan olarak değerlendirilir. Apgar skorunu etkileyen maternal ve fetal faktörler vardır. Fetal anomaliler, maternal ilaç tedavisi, amniotik sıvı hacmi ve doğum haftası Apgar skorunu etkileyen önemli faktörlerdendir. Bu çalışmamızda düşük Apgar skoru <7 puan baz alınarak istatistiksel analiz yapıldı.

2.12. Doğum Ağırlığı

Prematüre bebeklerin intrauterin büyüme özelliklerine göre sınıflandırılması Tablo 2.14’de gösterilmiştir:

Tablo 2.14. İntrauterin büyüme özelliklerine göre sınıflandırma (Williams, 2020’den kullanılmıştır).

AGA . (Appropriate for Gestational Age)	SGA (Small for Gestational Age)	LGA (Large for Gestational Age) makrozomi
Gebelik haftasına uygun fetüsler (10- 90p)	Gebelik haftasına göre küçük fetüsler) (<10.p)	Gebelik haftasına göre büyük fetüsler (>90.p)

Bizim çalışmamızda düşük doğum ağırlığı (SGA) olarak <2500 gram baz alınarak istatistiksel analiz yapıldı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Sakarya Üniversitesi Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Kurulu'ndan 27 Nisan 2021 tarihinde etik onayı alındı. Bu tez çalışmasının amacı ikinci trimester biyokimyasal tarama testlerinde kullanılan biomarkerların perinatal ve neonatal sonuçları öngörmedeki rolünü belirlemektir. Retrospektif bir çalışma olarak planlama yapıldı. Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde Ocak 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında ikinci trimester üçlü ve dördü tarama testleri yapılmış hastaların dosyaları sistemden incelendi. Hastane kayıtlarından üçlü ve dördü tarama testi yapılan ikinci trimester gebe hastalar çalışmaya dâhil edildi. Çoğul gebelikler, kongenital anomali saptanmış gebelikler, kronik ve sistemik hastalığı olan gebeler, gebelik takibi ve sonucuna ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca ikili ve üçlü testlerden herhangi birinde kromozomal anomali açısından yüksek risk bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dâhil edilen gebelerin çalışma protokolünde maternal yaş, kilo, gravida, parite, abort sayı, sigara, alkol kullanımı, kan grubu, testin yapıldığı gebelik haftası (son adet tarihini bilmiyorsa erken hafta ultrason bilgilerine göre düzeltilmiş adet tarihi baz alınarak hesaplandı), maternal hastalıkları, önceki doğum şekli, bu gebeliğin spontan veya İVF/IUI olması, OGTT ve 24 saatlik idrar toplanması yaptırmışsa sonuçları, perinatal sonuçlar (GDM, GHT, preeklampsi, eklampsi, HELLP), ultrason bulguları (AFI, S/D), fetal değerlendirme sonuçları (FGR, SGA), doğum haftası, gebelik komplikasyonları (erken membran rüptürü, preterm eylem vb.), neonatal sonuçlar (Apgar 1. ve 5.dakika, doğum ağırlığı, yoğun bakım ihtiyacı), maternal laboratuvar (hbg, plt, wbc, alt, ast, ldh, açlık safra asitleri, üre, kreatinin, tit) sonuçları kaydedildi. Hastaların üçlü ve dördü tarama sonuçları değerlendirildi. İkinci trimester tekil gebeliklerde bakılan AFP, β hCG, uE3 ve İNHA'nın MoM değerleri kaydedildi.

İstatistiksel analizlerde SPSS 25,0 (IBM) programı kullanıldı. Maternal kanda tespit edilmiş olan β hCG, AFP, uE3, İNHA serum değerleri ve gebelik haftalarına göre hesaplanmış MoM değerleri ile GHT, GDM, FGR, PROM, preterm eylem, dekolman, intrauterin fetal kayıp ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, doğum ağırlığı ve

doğumdan sonra 1 ve 5. dakika Apgar skorları arasındaki ilişki istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

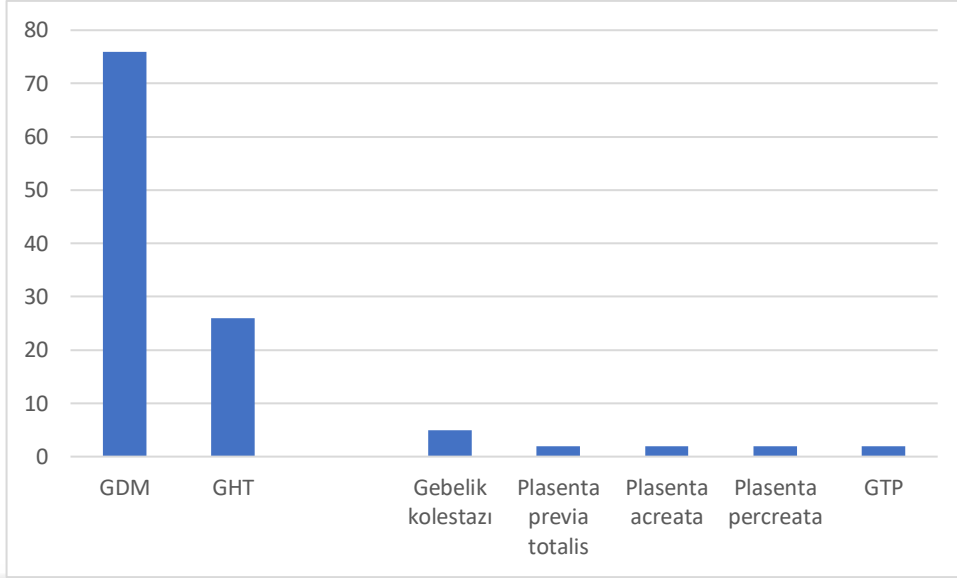
İstatistiksel analizde ikili (dikotom değişkenler) olan GHT, GDM, FGR, PROM, preterm eylem, dekolman, intrauterin fetal kayıp, yoğun bakım ihtiyacı değişkenlerini var/yok ayırımını en iyi yapabilecek sayısal değişkeninin tespit edilebilmesi ve cut off noktasının bulunabilmesi için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi uygulandı. Doğum ağırlığı < 2500 gr düşük doğum ağırlığı, düşük 1. ve 5.dakika Apgar skorları ise < 7puan olarak kabul edild. Bu değişkenlerin tespit edilmesi ve cut off noktasının bulunabilmesi için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi uygulandı. İstatistiksel anlamlılığın belirlenmesinde pearson korelasyonu kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı, $p < 0,01$ son derece anlamlı olarak kabul edildi. Pearson's P değerleri anlamlı ilişkiler için belirtildi.

4.BULGULAR

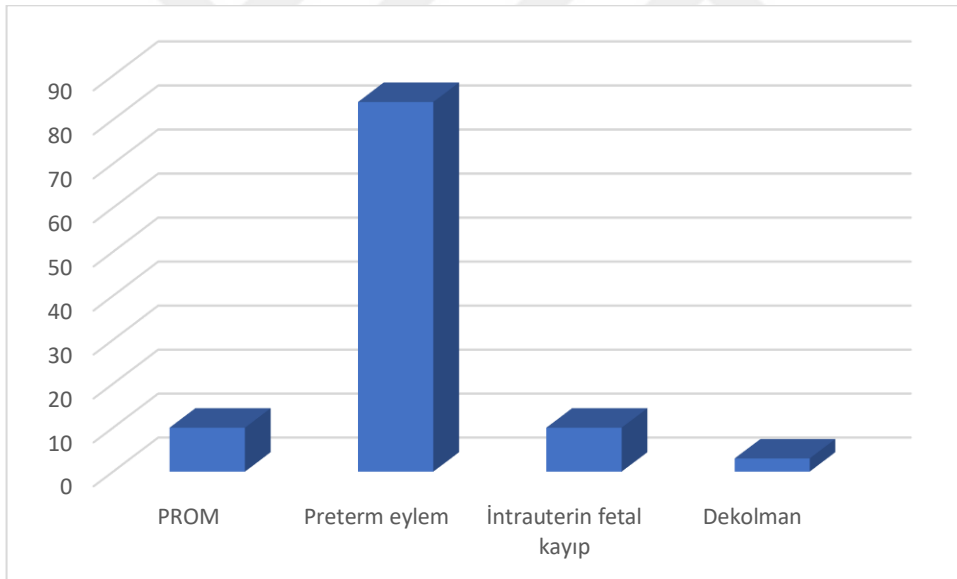
Toplam 1 yıllık süre içerisinde kliniğimizde üçlü ve dörtlü tarama önerisi ve girişi yapılan 2038 hasta dosyası retrospektif olarak hastane kayıtlarından tarandı, çalışma kriterlerine uygun 1034 tekil gebe çalışmaya dâhil edildi. İkinci trimesterdeki 1034 gebe hastayı kapsayan çalışmamızda, gebelik komplikasyonlarının insidansına baktığımızda GHT toplam 38 hasta (%3,7), GDM 76 hasta (%7,4), dekolman plasenta 3 hasta (%0,3), FGR 161 hasta (%15,6), preterm eylem 82 hasta (7,9), PROM 10 hasta (%1), intrauterin fetal kayıp 10 hasta (%1) olarak görüldü (Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3).



Şekil 4.1. Perinatal komplikasyonların geliştiği ve gelişmediği gebeliklerin dağılımı



Şekil 4.2. Perinatal komplikasyonların dağılımı



Şekil 4.3. Gebelik komplikasyonlarının dağılımı

Çalışma parametrelerinin ortalama, ortanca, minimum ve maksimum değerlerinin sonuçları kaydedildi. Olguların demografik özellikleri incelendiğinde anne yaşı ortalama $28,02 \pm 5,78$ yıl ve yaş aralığı 17–46 yıl olarak, BMI ortalaması $26,21 \pm 4,347$ kg/m^2 , BMI aralığı 19-41 kg/m^2 , gravida ortalaması $2,60 \pm 1,45$, parite ortalaması $1,21 \pm 1,093$, taramanın yapıldığı hafta $17,03 \pm 1,23$ olarak değerlendirildi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik parametrelerin, ortalama, ortanca, minimum ve maksimum değerleri

	Mean	SD *	Minimum	Max.
Yaş (yıl)	28,02	5,78	17	46
BMI (kg/m ²)	26,21	4,347	19	41
Gravida	2,60	1,45	1	11
Parite	1,21	1,093	0	8
Gebelik haftası	17,03	1,236	15	21

*- Standart Deviation

AFP MoM değerinin ortalaması $0,977 \pm 0,452$ MoM, hCG ortalaması $0,975 \pm 0,521$ MoM, uE3 ortalaması $0,917 \pm 0,381$ MoM, İNHA ortalaması $1,353 \pm 0,727$ MoM olarak raporlandı (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. İkinci trimester biyokimyasal tarama testlerinde kullanılan biomarkerların ortalama, ortanca, minimum ve maksimum değerleri

	Mean (MoM)	SD* (MoM)	Minimum (MoM)	Max. (MoM)
AFP	0,977	0,452	0,29	6,21
Hcg	0,975	0,521	0,16	4,31
uE3	0,917	0,381	0,19	4,9
İNHA	1,353	0,727	0,190	8,87

*- Standart Deviation

Bu neonatal sonuçlara baktığımız zaman, doğum kilosu ortalaması 3204 ± 564 gr, 1.dakikada Apgar skoru ortalaması $8,6 \pm 1,17$ puan, 5.dakikada Apgar skoru ortalaması ise $9,71 \pm 1,22$ puan olarak sonuçlandı (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Neonatal sonuçların ortalama, ortanca, minimum ve maksimum değerleri

	Mean	SD*	Minimum	Maximum
Doğum kilosu (gr)	3204	564	170	4920
Apgar 1. dakika	8,6	1,17	0	9
Apgar 5. dakika	9,71	1,22	0	10

*- Standart Deviation

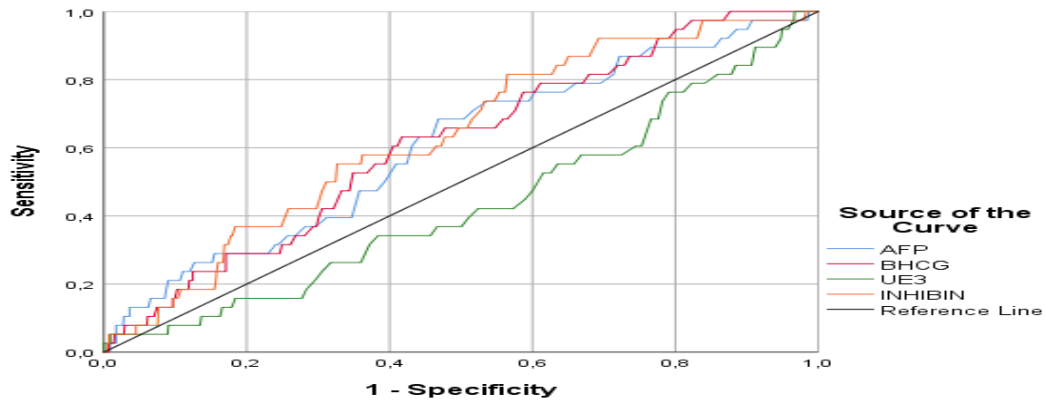
Neonatal sonuçları değerlendirildiğinde toplam 125 yenidoğanın (%12,1) YDYB ihtiyacı olduğu görüldü.

GHT için bakıldığında: 4 marker içinde AUC değeri en yüksek olan İNHA değişkeni olarak saptandı. İNHA için cut off değeri 1,23 MoM (%63,2 sensitivite ve %52,3 spesifite) olarak raporlanmıştır (Tablo 4.4, Şekil 4.4).

Tablo 4.4. GHT'nin İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri tarafından öngörü gücü ROC analizi

Variables	AUC	P
AFP	,603±,046(,513-,693)	,031*
BhCG	,610±,042(,527-,693)	,021*
uE3	,432±,048(,339-,525)	,154
İNHA	,632±,042(,550-,714)	,006**

**p<0,01 *p<0,05



Şekil 4.4. GHT'nin İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri ile öngörü gücünün ölçülmesi için ROC analizi

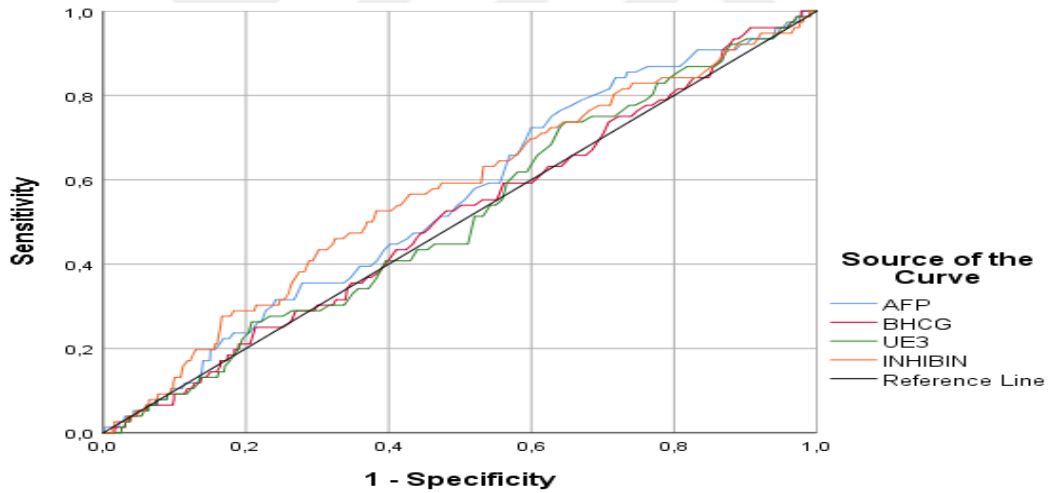
GDM öngörüsü için kullanılabilecek 4 marker içinde AUC değeri en yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) olan değişken İNHA'dır. İNHA için cut off değeri

1,25 MoM (%57,9 sensitivite ve %53,8 spesifite) olarak bulunmuştur (Tablo 4.5, Şekil 4.5).

Tablo 4.5. GDM'nin İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri tarafından öngörü gücü ROC analizi

Variables	AUC	P
AFP	,550±,033(,486-,614)	,148
BhCG	,509±,034(,443-,574)	,804
uE3	,512±,033(,447-,576)	,737
İNHA	,567±,035(,499-,635)	,049*

p<0,01 *p<0,05



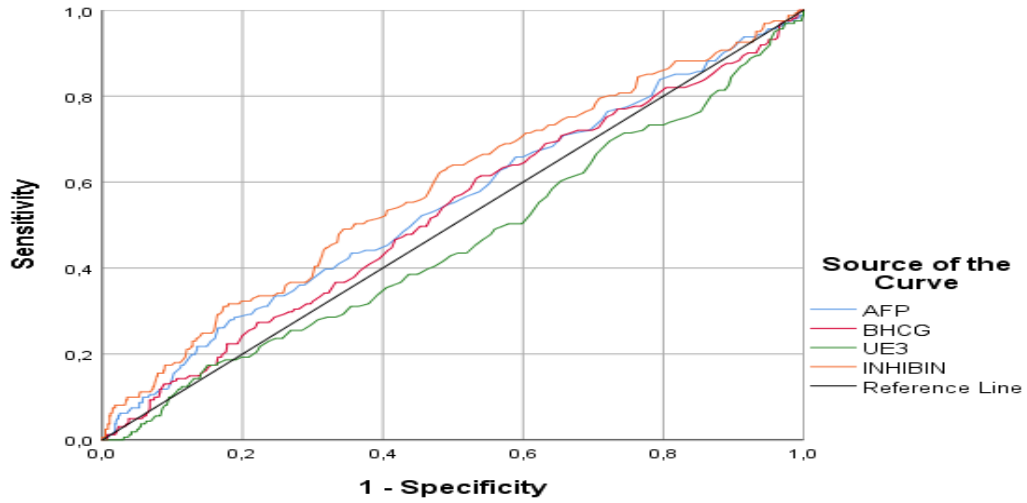
Şekil 4.5. GDM'nin İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri ile öngörü gücünün ölçülmesi için ROC analizi

FGR öngörüsü için kullanılabilecek 4 marker içinde AUC değeri en yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) olan İNHA değişkenidir. İNHA için cut off değeri 1,19 MoM (%62,7 sensitivite ve %51,4 spesifite) olarak bulunmuştur (Tablo 4.6, Şekil 4.6).

Tablo 4.6. FGR'nin İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri tarafından öngörü gücü ROC analizi

Variables	AUC	P
AFP	,546±, 025(,496-,596)	,065
BhCG	,524±, 025(,475-,574)	,329
uE3	,458±,024(,408-,508)	,737
İNHA	,583±,021(,534-,632)	, 001**

**p<0,01 *p<0,05



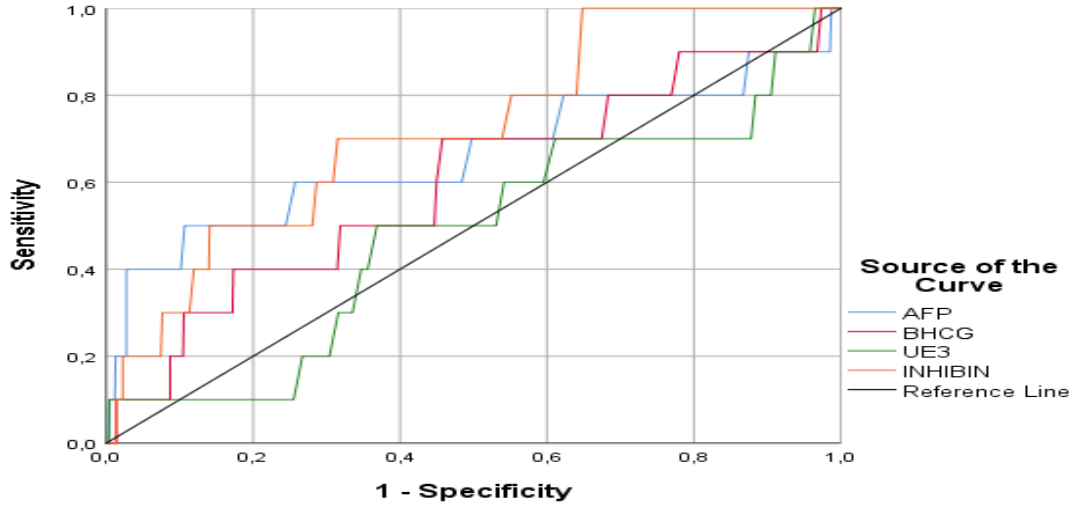
Şekil 4.6. FGR'nin İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri ile öngörü gücünün ölçülmesi için ROC analizi

PROM öngörüsü için kullanılabilecek 4 marker içinde AUC değeri en yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) olan İNHA değişkenidir. İNHA için cut off değeri 1,50 MoM (%70,0 sensitivite ve %68,5 spesifite) olarak bulunmuştur (Tablo 4.7, Şekil 4.7).

Tablo 4.7. PROM'un İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri tarafından öngörü gücü ROC analizi

Variables	AUC	P
AFP	,661±,113(,439-,883)	,079
BhCG	,598±,097(,407-,789)	,286
uE3	,483±,096(,295-,672)	,855
İNHA	,720±,075(,572-,868)	,016*

**p<0,01 *p<0,05



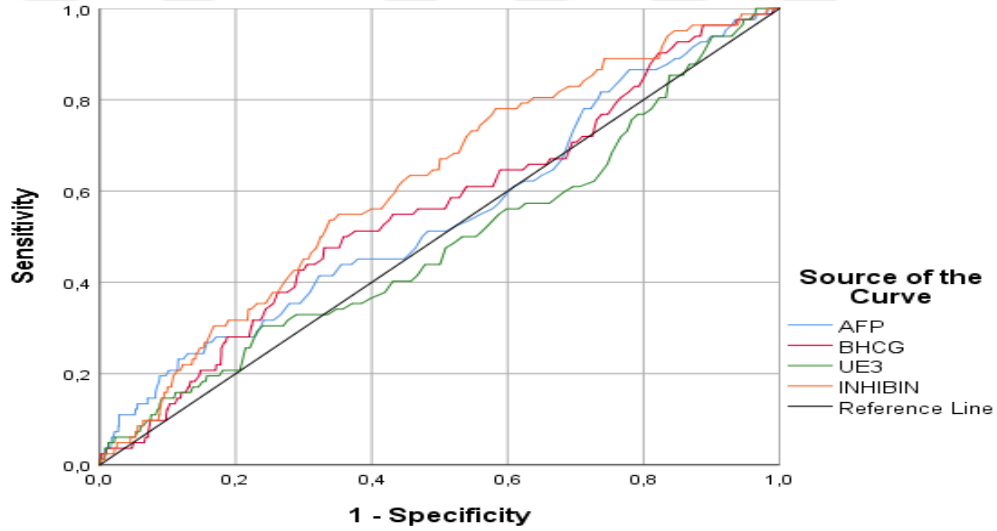
Şekil 4.7. PROM'un İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri ile öngörü gücünün ölçülmesi için ROC analizi

Preterm eylem öngörüsü için kullanılabilecek 4 marker içinde AUC değeri en yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) olan İNHA değişkenidir. İNHA için cut off değeri 1,26 MoM (%62,2 sensitivite ve %55,4 spesifite) olarak bulunmuştur (Tablo 4.8, Şekil 4.8).

Tablo 4.8. Preterm eylemin İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri tarafından öngörü gücü ROC analizi

Variables	AUC	P
AFP	,545±,035(,478-,613)	,172
BhCG	,557±,033(,491-,622)	,088
uE3	,488±,035(,420-,556)	,718
İNHA	,616±,031(,555-,676)	,000**

**p<0,01 *p<0,05



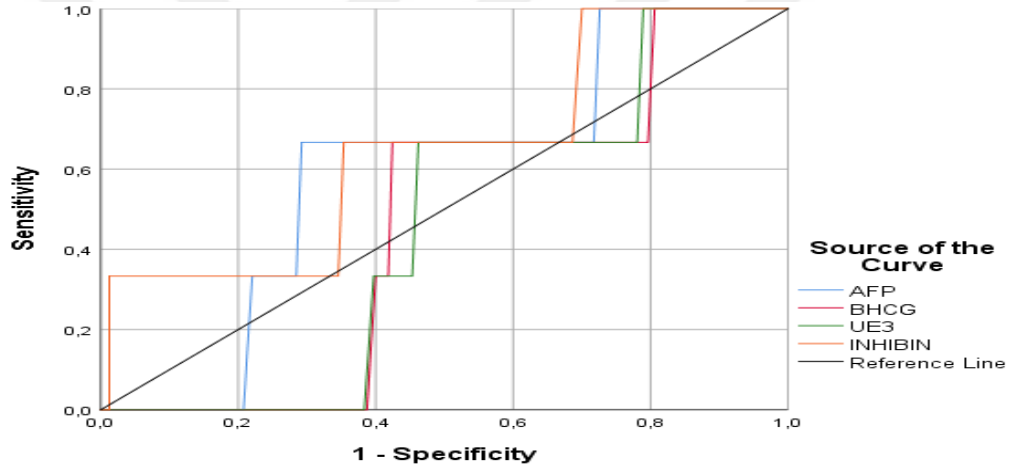
Şekil 4.8. Preterm eylemin İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri ile öngörü gücünün ölçülmesi için ROC analizi

Plasenta dekolmanı öngörüsü için kullanılabilecek markerlerin AUC değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Buna göre, plasenta dekolmanının öngörüsünde İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenlerinden hiçbirinin öngörü gücü yeterli değildir (Tablo 4.9, Şekil 4.9).

Tablo 4.9. Plasenta dekolmanının İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri ile öngörü gücü ROC analizi

Variables	AUC±SE(CI)	P
AFP	,592±,130(,337-,846)	,582
BhCG	,461±,108(,249-,673)	,817
uE3	,456±,100(,259-,652)	,791
İNHA	,648±,161(,333-,963)	,375

**p<0,01 *p<0,05



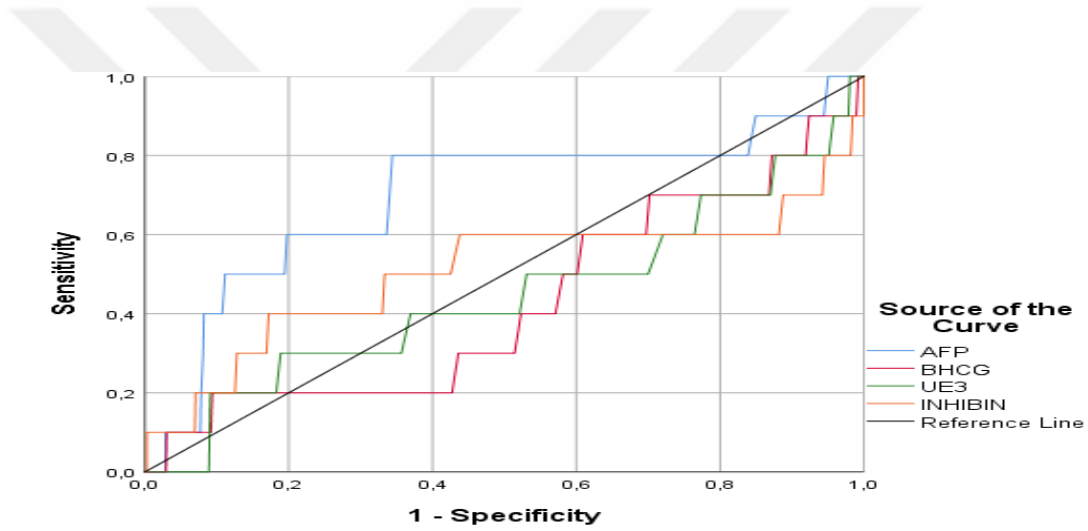
Şekil 4.9. Dekolmanın İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri ile öngörü gücünün ölçülmesi için ROC analizi

İntrauterin kaybın öngörüsünde 4 marker içinde AUC değeri en yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) olan değişken AFP'dir. AFP için cut off değeri 1,04 MoM (%80,0 sensitivite ve %65,6 spesifite) olarak bulunmuştur (Tablo 4.10, Şekil 4.10).

Tablo 4.10. İntrauterin kayıp değişkeninin İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri tarafından öngörü gücü ROC analizi

Variables	AUC	P
AFP	,696±,100(.501-,891)	,033*
BhCG	,426±,098(.235-,618)	,423
uE3	,446±,106(.238-,654)	,556
İNHA	,506±,124(.262-,749)	,952

**p<0,01 *p<0,05



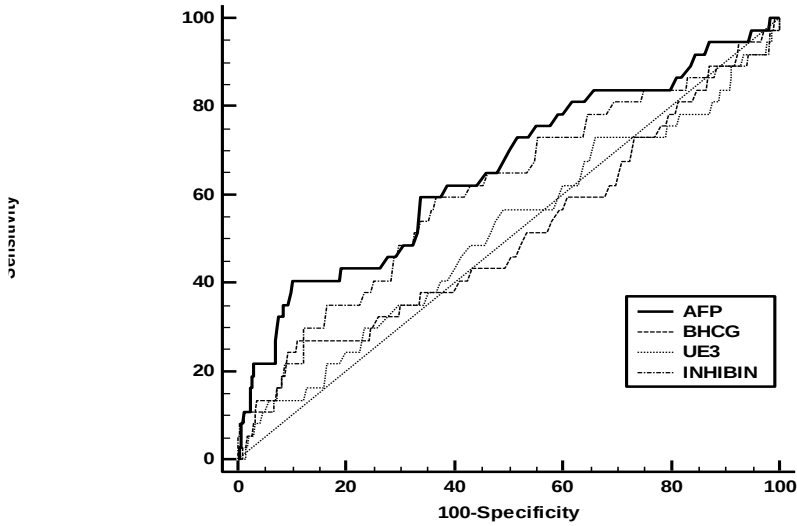
Şekil 4.10. İntrauterin fetal kayıp değişkeninin İNHA, AFP, BhCG ve uE3 değişkenleri ile öngörü gücünün ölçülmesi için ROC analizi

Düşük 1. dakika Apgar skorunun öngörüsü için kullanılabilecek 4 marker içinde AUC değeri en yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı değişkenler AFP ($p<0,01$) ve İNHA ($p<0,05$) değişkenleridir. İNHA için cut off değeri 1,38 MoM (%59,46 sensitivite ve %63,32 spesifite) olarak bulunmuştur. AFP için cut off değeri 1,37 MoM (%40,54 sensitivite ve %89,66 spesifite) olarak bulunmuştur (Tablo 4.11, Şekil 4.11).

Tablo 4.11. AFP, BhCG, uE3 ve İnhibin değerlerinin düşük 1. dakika Apgar skorlarına ilişkin kestirim performanslarının dağılımı

	Kesim Noktası	AUC	SH _{AUC}	%95 GA (AUC)	Duyarlılık	Özgüllük	p
AFP	>1,37	0,654	0,05	0,625-0,683	40,54	89,66	0,002*
BhCG	>1,58	0,509	0,05	0,478-0,540	27,03	88,86	0,872
uE3	>1,29	0,512	0,05	0,481-0,543	78,38	13,05	0,816
İNHİBİN	>1,38	0,605	0,05	0,574-0,635	59,46	63,32	0,045*

AUC: ROC eğrisi altında kalan alan, SH: Standart hata, GA: Güven aralığı

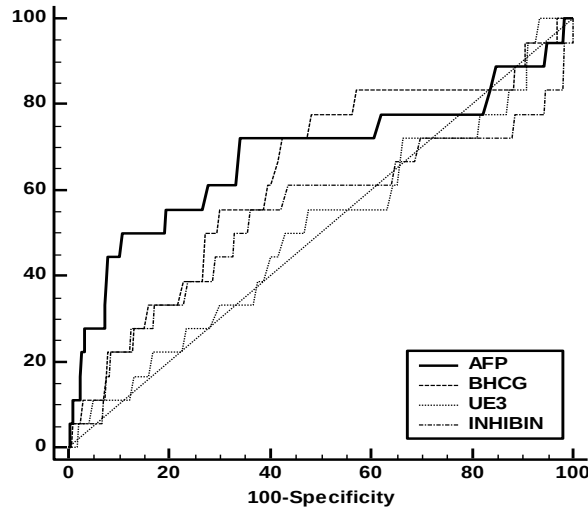


Şekil 4.11. AFP, BhCG, uE3 ve İnhibin değerlerinin düşük 1. Dakika Apgar skoruna ilişkin kestirim performanslarının dağılımı

Düşük 5. dakika Apgar skorunun öngörüsü için kullanılabilecek 4 marker içinde AUC değeri en yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı değişken AFP'dir ($p < 0,05$). AFP için cut off değeri 1,37 MoM (%50 sensitivite ve %89,26 spesifite) olarak bulunmuştur. (Tablo 4.12, Şekil 4.12).

Tablo 4.12. AFP, BhCG, uE3 ve İnhibin değerlerinin düşük 5. dakika Apgar skorlarına ilişkin kestirim performanslarının dağılımı

	Kesim Noktası	AUC	SH _{AUC}	%95 GA (AUC)	Duyarlılık	Özgüllük	p
AFP	>1,37	0,679	0,08	0,649-0,707	50,00	89,26	0,029*
BhCG	≤0,79	0,636	0,07	0,605-0,665	72,22	57,54	0,051
uE3	≤1,29	0,504	0,07	0,473-0,535	77,78	13,20	0,957
Inhibin	>1,40	0,539	0,09	0,508-0,569	55,56	63,71	0,647



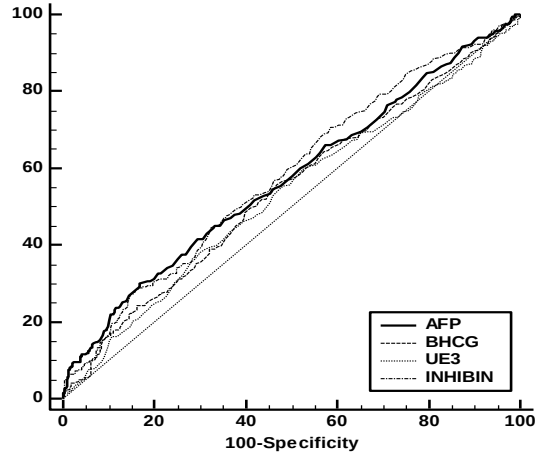
Şekil 4.12. AFP, BhCG, uE3 ve İnhibin değerlerinin 5. dakika Apgar skoruna ilişkin kestirim performanslarının dağılımı

Düşük doğum ağırlığı öngörüsü için kullanılabilecek 4 marker içinde AUC değeri en yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı değişkenler AFP ve İNHA'dır ($p < 0,01$). AFP için cut off değeri 1,17 MoM (%30 sensitivite ve %85,17 spesifite) olarak bulunmuştur. İNHA için cut off değeri 1,82 MoM (%27,24 sensitivite ve %85,18 spesifite) olarak bulunmuştur (Tablo 4.13, Şekil 4.13).

Tablo 4.13. AFP, BhCG, uE3 ve İnhibin değerlerinin düşük doğum ağırlığına ilişkin kestirim performanslarının dağılımı

	Kesim Noktası	AUC	SH _{AUC}	%95 GA (AUC)	Duyarlılık	Özgüllük	p
AFP	>1,17	0,572	0,02	0,541-0,602	30,00	83,04	<0,001*
BhCG	>0,87	0,545	0,02	0,514-0,575	55,86	53,30	0,027
uE3	≤0,71	0,533	0,02	0,502-0,563	38,28	69,99	0,111
İNHA	>1,82	0,581	0,02	0,550-0,611	27,24	85,18	<0,001*

AUC: ROC eğrisi altında kalan alan, SH: Standart hata, GA: Güven aralığı



Şekil 4.13. AFP, BhCG, uE3 ve İnhibin değerlerinin düşük doğum ağırlığına ilişkin kestirim performanslarının dağılımı

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Gebelikte en sık görülen komplikasyonlardan biri olan GDM; gebeliğe bağlı ortaya çıkan ve gebelik boyunca devam eden glikoz intoleransıdır (Davey, 2005). GDM insidansı ileri maternal yaş ve obezite oranının artması ile birlikte progresyon göstermekte olup, bütün dünya üzerinde fetal ve maternal morbiditede artışa neden olmaktadır (McCance ve ark., 2017). Bu yüzden GDM riskinin değerlendirilmesi her geçen gün daha da önem kazanmaktadır. İkinci trimesterde yapılan tarama testlerinde kullanılan biomarkerlar ve GDM arasında ilişki olabileceğine dair çok fazla çalışma yapılmıştır. Synder ve arkadaşlarının 2020 yılında 105 379 gebe ile yaptıkları çalışmada birinci ve ikinci trimester tarama biomarkerları kullanarak GDM riskini saptamayı amaçlamışlardır. Bu kohort çalışması sonucunda azalan PAPP-A, yükselen uE3 ve İNHA değerleri ile GDM riskinde artış olması arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,001$) (Synder ve ark., 2020).

Yue ve arkadaşları tarafından 2020 yılında 12 124 gebeyle yapılan başka bir çalışmada yüksek İNHA değeri ile GDM, preeklampsi, makrozomi, SGA, erken doğum arasında ilişki olduğu raporlanmıştır (Yue ve ark., 2020). Çin’de yapılan bu çalışmada serum biomarkerları ile gebelik komplikasyonları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Yüksek AFP ve İNHA ile erken doğum ve preeklampsi arasında; yüksek β -hCG değerleri ile de GDM arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Yue ve ark., 2020).

Bizim yaptığımız retrospektif çalışma 1034 tekil gebeyi kapsamaktadır. GDM riski ile AFP, uE3, β -hCG arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$); fakat İNHA ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p<0,05$).

İkinci trimester biyokimyasal tarama testlerinde kullanılan biomarkerların GDM taramasında kullanımına dair yeterli veri yoktur. Çünkü yapılan çalışmalarda ortak bir sonuca varılamamıştır.

Preeklampsi hem maternal hem fetal ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkili olup, erken ve geç dönemde birçok komplikasyonlara neden olabilir. Eklampsi, dekolman plasenta, DIC, HELLP sendromu, ABY, ARDS, pulmoner ödem, ve ölüm ile

sonuçlanabilmektedir. Uzun dönemde ise; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus ve erken ölüme yol açabilmektedir. Akut dönemde FGR, prematürite, ölü doğum ve neonatal ölüme; kronik dönemde de mental motor gelişim geriliklerine yol açabilmektedir (Saphier ve Repke, 1998; Sibai, 2003). Bu nedenle gebeliğin hipertansif durumları için önceden risk grubunu belirleyebilmek fetomaternal açıdan önemlidir. Yapılan son çalışmalara göre 16 haftadan önce riskli gebelere profilaktik düşük doz aspirin başlanması etkili olabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle gebeliğin erken dönemlerinde rutin olarak yapılan tarama testlerindeki serum biomarkerları kullanarak riskli grubu belirlemek daha da önem taşıyor hale gelmiştir.

Olsen ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan 7110 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada, gebeliğin hipertansif durum riskini öngörmede ikinci trimester biyokimyasal tarama testlerinde kullanılan biomarkerların önemi saptanmıştır (Olsen ve ark., 2012). Çalışmada 459 preeklampsi vakasında geriye dönük AFP, β -hCG, İNHA, uE3 değerleri araştırıldı. Yüksek AFP, β -hCG ve İNHA düzeylerinin preeklampsi ile ilişkisi olduğu gösterildi. Bu çalışmaya göre biomarkerların MoM değeri ile preeklampsi riski doğru orantılıdır. uE3 MoM değeri preeklampsi riskini öngörmede anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar saptandı.

Walton ve arkadaşlarının yaptıkları 28 743 gebenin dâhil edildiği başka bir çalışmada da β -hCG yüksekliği ile plasenta anormallikleri, gebeliğin hipertansif hastalıkları ve erken doğum arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Hsu ve ark., 1994). Gonen ve arkadaşlarının 6 011 gebe ile yaptıkları çalışmada ikinci trimester biyokimyasal tarama sonuçları incelenmiş ve β -hCG yüksekliği ile SGA ve GHT riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Gonen ve ark., 1992).

Bizim çalışmamızda da gebeliğin hipertansif komplikasyonları ile bakılan AFP, β -hCG ve İNHA arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Bu üçü arasında İNHA en değerli olarak saptandı.

Dekoolman plasenta, plasentanın fetüs doğmadan önce uterusu birleştirdiği yerden total veya parsiyel olarak ayrılmasıdır (Konje ve ark., 2000). Bu komplikasyon obstetrimin

en önemli acillerinden olup zamanında müdahale edilmezse anne ve bebek ölümü ile sonuçlanabilmektedir. İnsidansı %1-2 aralığında değişir (Hladky ve ark., 2000).

Tikkanen ve arkadaşları yaptıkları retrospektif bir çalışmada dekolman plasenta tanısı almış 57 gebe ve dekolman plasenta tanısı almayan 108 gebeyi çalışmaya dâhil etmişler ve yüksek AFP değerinin dekolman plasenta riski ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (Tikkanen ve ark., 2007). Endres ve arkadaşları tarafından yapılan 438 hastadan oluşan ve 2 yılı kapsayan bir çalışmada düşük β -hCG seviyeleri ile plasental patolojiler arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir (Endres ve ark., 2003). Baer ve arkadaşlarının 102 861 nullipar gebeyi kapsayan çalışmasında AFP ile erken doğum, preeklampsi, ve erken intrauterin kayıp arasında bir ilişkinin olabileceği saptanmıştır (Baer ve ark., 2010). Bizim çalışmamızda ise değerlendirilen 4 biomarkerın da dekolman plasenta veya diğer plasental anomalileri öngörü gücü istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

Proctor ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada preterm doğum, intrauterin fetal kayıp ile yüksek AFP değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Proctor ve ark., 2009). Lieppman ve arkadaşları 460 gebeyi kapsayan çalışmalarında preterm eylem, SGA, FGR ile artmış β -hCG seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptanmıştır (Lieppman ve ark., 1993). Pawlowski ve arkadaşları tarafından yapılan 345 erken doğum yapmış ve 1 725 miadında doğum yapmış kadını kapsayan retrospektif bir çalışmada yüksek AFP, İNHA değerleri ile preterm doğum arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Jelliffe-Pawlowski ve ark., 2013). Tul ve arkadaşları yaptıkları 1 136 gebeyi kapsayan retrospektif bir çalışmada, yüksek İNHA seviyeleri ile preterm eylem arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptamışlardır (Tul ve ark., 2003). Bizim çalışmamızda da preterm eylem ve yüksek İNHA değeri arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı.

Yapılan bazı çalışmalarda uE3 değerindeki düşüklük ile kötü prenatal (GHT, FGR, oligihidramnion) ve neonatal komplikasyonlar arasında ilişki olabileceği gösterilmiştir (Yaron ve ark., 1999). Gündüz ve arkadaşları tarafından yapılan 1111 gebenin dâhil edildiği çalışmada üçlü tarama testi sonuçları ile perinatal sonuçlar arasındaki ilişki değerlendirildi. Yüksek β -hCG ve AFP düzeyleri ile GHT ve izole FGR arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada; uE3 MoM düzeylerindeki düşüklük ile

perinatal komplikasyon izlenmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Gündüz ve ark., 2016). Bizim çalışmamızda da düşük uE3 seviyeleri ile prenatal ve neonatal sonuçlar arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Buğra Coşkun ve arkadaşları tarafından 2019' da yapılan 540 gebeyi kapsayan çalışmada, ikinci trimester maternal serum belirteçleri ve doğum ağırlığı arasında ilişki değerlendirilmiş, yenidoğanın doğum kilosu ile AFP arasında ters orantılı ilişki, uE3 arasında doğru orantılı ilişki olduğu, β -hCG ve İNH-A ile ilişki olmadığı gösterilmiştir (Coşkun ve ark., 2019). Morris ve arkadaşları tarafından yapılan sistemik meta-analiz sonucunda yüksek İNHA ve AFP düzeyi ile preeklampsi, SGA ve preterm eylem arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Morris ve ark., 2008). Baschat ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da doğum kilosu ile AFP arasında ters orantılı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Baschat ve ark., 2002). Settiyanan ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada düşük uE3 düzeyinin FGR ve SGA riskini önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (Settiyanan ve ark., 2016). Bizim çalışmamız Morris ve arkadaşlarının çalışması ile benzer sonuçlara sahip olup yüksek AFP ve İNHA ile düşük doğum ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

Lieppman ve arkadaşları yüksek β -hCG, Özge ve arkadaşları ile Kırlangıç ve arkadaşları yüksek AFP, Settiyanan ve arkadaşları düşük uE3 sonuçları ile FGR arasında ilişki olabileceğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise FGR ile sadece yüksek İNHA arasında anlamlı bir ilişki bulundu.

Kırlangıç ve arkadaşları tarafından yapılan 485 gebeyi kapsayan bir çalışmada yüksek AFP ile GHT, EMR, preterm eylem, FGR arasında; yüksek İNHA ile GHT, HELLP arasında; yüksek β -hCG ile GHT arasında; düşük uE3 ile HELLP ve preeklampsi arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (Kırlangıç ve ark., 2020). Yaron ve arkadaşları çalışmalarında yüksek AFP ile GHT, FGR, intrauterin kayıp, preterm eylem ve oligohidramnion arasında; yüksek β -hCG ile GHT, preterm eylem ve intrauterin kayıp arasında; düşük uE3 ile GHT, FGR ve intrauterin kayıp arasında ilişki olduğunu saptamıştır (Yanon ve ark., 1999). Duric ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada yüksek AFP ve β -hCG ile düşük uE3 ve FGR, preterm eylem, intrauterin fetal kayıp arasında ilişki saptanmıştır (Duric ve ark., 2003). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar bulundu. Preterm eylem ile yüksek İNHA, intrauterin fetal kayıp ile

yüksek AFP arasında anlamlı ilişki bulundu. Anfuso ve arkadaşlarının yaptığı 10 yılı kapsayan retrospektif bir çalışmada yüksek AFP seviyeleri, SGA, düşük Apgar skoru ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı arasında anlamlı ilişki bir bulunmuştur (Anfuso ve ark., 2007). Başbuğ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek AFP değerleri ile preterm eylem, EMR, oligohidramnion, FGR, düşük Apgar skoru arasında ilişki olduğu saptanmıştır (Başbuğ ve ark., 2017).

Kırlangıç ve arkadaşları ile Başbuğ ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda yüksek AFP ve EMR riski arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ise EMR ile AFP yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak ise EMR riski ve İNHA yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı.

Yapılan çalışmalarda (Anfuso ve ark., Başbuğ ve ark.) olduğu gibi bizim çalışmamızda da düşük Apgar skoru ve SGA ile yüksek AFP değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Bu çalışmalarda düşük Apgar skoru ve SGA ile İNH-A arasında ilişki bulunmadı. Bizim çalışmamızda ise yüksek İNH-A değerleri ile SGA ve düşük Apgar skoru arasında anlamlı ilişki saptandı.

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılan 1036 hastayı kapsayan retrospektif çalışmamızda ikinci trimester biyokimyasal tarama testlerinde kullanılan biomarkerların perinatal ve neonatal sonuçları öngörmedeki rolünü araştırdık. AFP'in MoM değerinin $\geq 1,14$ olması ile intrauterin fetal kayıp arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,033$). Yüksek AFP MoM değerleri ile aynı zamanda GHT, 1. ve 5. dakika düşük Apgar skoru, SGA arasında da anlamlı ilişki olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,031$, $p=0,000$, $p=0,000$, $p=0,000$). HCG'nin yüksek MoM değerleri ile GHT gelişme riski arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,021$). İNHA'nın MoM değerinin $\geq 1,23$ olması ile GHT, $\text{MoM} \geq 1,25$ ile GDM, $\text{MoM} \geq 1,19$ ile FGR, $\text{MoM} \geq 1,5$ ile PROM, $\text{MoM} \geq 1,26$ ile preterm eylem arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $p=0,006$, $p=0,049$, $p=0,001$, $p=0,016$, $p=0,000$). İNHA'nın MoM değerinin $> 1,38$ olması ile 1. dakika düşük Apgar skoru, $\text{MoM} > 1,82$ ile düşük doğum ağırlığı arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $p=0,045$, $p=0,001$). AFP'nin MoM değerinin $> 1,37$ olması ile 1. dakika düşük Apgar skoru, $\text{MoM} > 1,37$ ile 5. dakika düşük Apgar skoru, $\text{MoM} > 1,17$

olması ile düşük doğum ağırlığı arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,029$, $p=0,001$).

Bu çalışmamızda biomarkerlardan AFP, hCG, İNHA yüksek değerleri ile kötü prenatal ve neonatal sonuçlar arasında ilişki olduğu sonucuna vardık. Ama literatür taramalarında farklı sonuçların olması, kesin verilerin olmaması bu çalışma sonuçlarının rutin pratiğimizde kullanılmasına engel durumlardan biridir.



6. KAYNAKLAR

Abdallah MA, Lei ZM, Li X, Greenwold N, Nakajima ST, Jauniaux E, Rao C. Human fetal nongonadal tissues contain human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(2):952–956.

Acar D, Yüce T, Çetindağ EN, Alkılıç A, Kalafat E, Aytaç R. HELLP Sendromu. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2014;23(4):737-763.

ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No. 77: Screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstetrics and gynecology*. 2007;109(1):217–227.

ACOG Committee on Practice Bulletins. American College of Obstetricians and Gynecologist. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. Number 43, May 2003. Management of preterm labor. *Obstetrics and gynecology*. 2003;101(5 Pt 1):1039–1047.

ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 80: Premature Rupture of Membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstetrics and gynecology*. 2007;109(4):1007–1019.

ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics and gynecology*. 2018;131(2):49–64.

ACOG Practice Bulletin No. 222: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2020;135(6):237–260.

Aitken DA, Wallace EM, Crossley JA, Swanston IA, van Pareren Y, van Maarle M, Groome NP, Macri JN, Connor JM. Dimeric İNHA-A A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy. *The New England Journal of Medicine*. 1996;334(19):1231–1236.

Al-Safi Z, Imudia AN, Filetti LC, Hobson DT, Bahado-Singh RO, Awonuga AO. Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia. Demographics, clinical course, and complications. *Obstetrics and gynecology*. 2011;118(5):1102–1107.

American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Society for Maternal-Fetal Medicine. Medically Indicated Late-Preterm and Early-Term Deliveries. ACOG Committee Opinion, Number 831. *Obstetrics and gynecology*. 2021;138(1):35–39.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37(1):81–90.

American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes care*. 2020;43(1):183–192.

American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes care*. 2021;44(1):15-33.

Anfuso S, Soncini E, Bonelli P, Piantelli G, Gramellini D. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein elevation and its association with adverse maternal/fetal outcome: ten years experience. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*. 2007;78(3):214–219.

Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;175(2):460–464.

Baron F, Hill WC. Placenta previa, placenta abruptio. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1998;41(3):527–532.

Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. High Risk of Preeclampsia Identification group. Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2016;353:1753.

Baschat AA, Harman CR, Farid G, Chodirker BN, Evans JA. Very low second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein: Association with high birth weight. *Obstetrics and gynecology*. 2002;99(4):531–536.

Başbuğ D, Başbuğ A, Gülerman C. Is unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein still important predictor for adverse pregnancy outcome? *Ginekologia polska*. 2017;88(6):325–330.

Bayram M, Biri AA, Büyükbayrak EE, Dağlar HK, Ercan F, Erzincan SG, vd. Guideline on Pregnancy and Diabetes by the Society of Specialists in Perinatology (PUDER), Turkey. *J Clin Obstet Gynecol*. 2020;30(1):35-42.

Beebe JS, Krzesicki RF, Norton SE, Perini F, Peters BP, Ruddon RW. Identification and characterization of subpopulations of the free alpha-subunit that vary in their ability to combine with chorionic gonadotropin-beta. *Endocrinology*. 1989;124(4):1613–1624.

Benn PA, Clive JM, Collins R. Medians for second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol; differences between races or ethnic groups. *Clinical chemistry*. 1997;43(2):333–337.

Berger H, Gagnon R, Sermer M. Guideline No. 393-Diabetes in Pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. JOGC*. 2019;41(12):1814–1825.

Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;206(4):300–308.

Butler SA, Ikram MS, Mathieu S, Iles RK. The increase in bladder carcinoma cell population induced by the free beta subunit of human chorionic gonadotrophin is a result of an anti-apoptosis effect and not cell proliferation. *British Journal of Cancer*. 2000;82(9):1553–1556.

Campbell IW, Nairn M. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Management of Diabetes (SIGN 116). *The British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. 2010;2(1):50-52.

Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1988;95(4):330–333.

Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2017;40(9):899–909.

Cole LA, Kardana A, Andrade-Gordon P, Gawinowicz MA, Morris JC, Bergert ER, O'Connor J, Birken S. The heterogeneity of human chorionic gonadotropin (hCG). III. The occurrence and biological and immunological activities of nicked hCG. *Endocrinology*. 1991;129(3):1559–1567.

Crane JP, Kopta MM (1979). Prediction of intrauterine growth retardation via ultrasonically measured head/abdominal circumference ratios. *Obstetrics and gynecology*. 1979;54(5):597–601.

Creasy RK. Preterm labor and delivery. In: Creasy RK, Resnick R, eds. *Maternal fetal medicine: Principles and practice*. Philadelphia: Saunders; 2004, p:494.

Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000;18(2):65

Cuckle H, Benn P, Wright D. Down syndrome screening in the first and/or second trimester: model predicted performance using meta-analysis parameters. *Seminars in perinatology*. 2005;29(4):252–257.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS. *Textbook of Obstetrics* Çeviren: Yıldırım G. Williams Obstetrik. 24. basım, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul; 2015, s. 829-855.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS. *Textbook of Obstetrics* Çeviren: Yıldırım G. Williams Obstetrik. 23. basım, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul; 2010, s: 728-780.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS. *Textbook of Obstetrics* Çeviren: Yıldırım G. Williams Obstetrik. 24. basım, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., İstanbul; 2016, s: 283-305.

Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *The New England Journal of Medicine*. 1992;326(14):927–932.

Cunningham FG. Hypertensive Disorders in Pregnancy. In: Gant NF, Leveno KJ, eds. Williams Obstetrics. 21th ed. New York: Mcgraw– Hill Comp; 2001, p:567–618.

Cunningham FG. The Newborn Infant. In: Leveno KJ, Bloom S, Hauth J, Gilstrap L, Wenstrom K. Williams Obstetrics. 22nd ed. New York: Mcgraw– Hill Comp; 2005, p:633.

Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2. baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2006:383, 385, 387, 400.

Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. İkinci Trimester Fetal Anomali Tarama Testleri. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 2. baskı, Güneş Kitabevleri Ltd. Şti., Ankara; 2006, s: 399-410.

Çoşkun B, Kokanalı D, Şimşir C, Çoşkun B, Gökdemir İE, Çolak E, Çelen Ş. Association Between Second Trimester Maternal Serum Markers and Birth Weight. Fırat Tıp Dergisi. 2019;24(1):42-46.

Davey RX. Gestational Diabetes Mellitus: a review from 2004. Current diabetes reviews. 2005;1(2):203–213.

Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 14. bs. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2020.

Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Seminars in perinatology. 2009;33(3):130–137.

Duric K, Skrablin S, Lesin J, Kalafatic D, Kuvacic I, Suchanek E. Second trimester Total Human Chorionic Gonadotropin, Alpha-Fetoprotein And Unconjugated Estriol in predicting pregnancy complications other than fetal aneuploidy. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. 2003;110(1):12–15.

Endres LK, Krotz S, Grobman WA. Isolated low second-trimester maternal serum beta-human chorionic gonadotropin is not associated with adverse pregnancy outcome. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2003;189(3):755–757.

Gagnon A, Wilson RD. Society Of Obstetricians And Gynaecologists Of Canada Genetics Committee. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. Journal of obstetrics and gynaecology Canada. JOGC. 2008;30(10):918–932.

Gaudineau A. Prevalence, Risk Factors, Maternal And Fetal Morbidity And Mortality Of Intrauterine Growth Restriction and Small-For-Gestational Age. Journal De Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction. 2013;42(8):895–910.

Gidiri M, McFarlane J, Holding S, Lindow S. Maternal serum screening for Down syndrome: are women's perceptions changing? BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2007;114(4):458–461.

Gidiri M, McFarlane J, Holding S, Morgan RJ, Lindow SW. Uptake of invasive testing following a positive triple test for Down's syndrome. Are midwives different counsellors compared with obstetricians?. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2007;27(2):148–149.

Gilboa Y, Bardin R, Feldberg D, Bachar GN. Postpartum hepatic rupture and retroperitoneal hematoma associated with HELLP syndrome. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*. 2006;8(3):219–220.

Gitlin D. Normal biology of alpha-fetoprotein. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1975;259:7–16.

Gofton EN, Capewell V, Natale R, Gratton RJ. Obstetrical intervention rates and maternal and neonatal outcomes of women with gestational hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001;185(4):798–803.

Goldsmith PC, McGregor WG, Raymoure WJ, Kuhn RW, Jaffe RB (1983). Cellular localization of chorionic gonadotropin in human fetal kidney and liver. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1983;57(3):654–661.

Gomez R, Galasso M, Romero R, Mazor M, Sorokin Y, Gonçalves L, Treadwell M. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1994;171(4):956–964.

Gregory JJ, Finlay JL. Alpha-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin: their clinical significance as tumour markers. *Drugs*. 1999;57(4):463–467.

Günalp S, Yüce K. Preterm Eylem ve Doğum. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Güneş Tıp Kitabevi Ltd. Şti., Ankara; 2014, s: 1115-1128.

Gündüz ÖD, Eser A, Çoban U, Tekeli S. Üçlü test sonuçlarının perinatal sonuçlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi. *Perinatal Journal* 2016;24(1):26–31.

Habib ZA. Maternal serum alpha-feto-protein: its value in antenatal diagnosis of genetic disease and in obstetrical-gynaecological care. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 1977 Sep; Suppl 61:S1–92.

Haddow JE. Prenatal screening for open neural tube defects, Down's syndrome, and other major fetal disorders. *Seminars in perinatology*. 1990;14(6):488–503.

Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Foster DL, Neveux LM. Second trimester screening for Down's syndrome using maternal serum dimeric İNHA-A A. *Journal of Medical Screening*. 1998;5(3):115–119.

Harmon QE, Huang L, Umbach DM, Klungsayr K, Engel SM, Magnus P, Skjærven R, Zhang J, Wilcox AJ. Risk of fetal death with preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2015;125(3):628–635.

Hauth JC, Andrews WW, Goldenberg RL. Infection-related risk factors predictive of spontaneous preterm birth. *Prenat Neonat Med*. 1998;3(1):86.

Hedriana HL, Munro CJ, Eby-Wilkens EM, Lasley BL. Changes in rates of salivary estriol increases before parturition at term. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2001;184(2):123–130.

Hladky K, Yankowitz J, Hansen WF. Placental abruption. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;57:299-305.

Hsu CD, Chan DW, Iriye B, Johnson TR, Hong SF, Repke JT. Elevated serum human chorionic gonadotropin as evidence of secretory response in severe preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1994;170(4):1135–1138.

Iles RK. Ectopic hCG beta expression by epithelial cancer: malignant behaviour, metastasis and inhibition of tumor cell apoptosis. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2007;260(2):264–270.

Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN, Jr (1999). Maternal mortality associated with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999;181(4):924–928.

James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. Hypertension in Pregnancy. In: *High Risk Pregnancy Management Options* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999, p:639–665.

James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. Hypertension in Pregnancy. In: *High Risk Pregnancy Management Options* 2 nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008, p:640–675.

Jauniaux E, Moscoso G, Campbell S, Gibb D, Driver M, Nicolaides KH. Correlation of ultrasound and pathologic findings of placental anomalies in pregnancies with elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 1990;37(3):219–230.

Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Currier RJ. Second trimester serum predictors of preterm birth in a population-based sample of low-risk pregnancies. *Prenatal Diagnosis*. 2010;30(8):727–733.

Jelliffe-Pawlowski LL, Shaw GM, Currier RJ, Stevenson DK, Baer RJ, O'Brodovich HM, Gould JB. Association of early-preterm birth with abnormal levels of routinely collected first- and second-trimester biomarkers. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013;208(6):492–492.

Johnson AM, Palomaki GE, Haddow JE. The effect of adjusting maternal serum alpha-fetoprotein levels for maternal weight in pregnancies with fetal open spina bifida. A United States collaborative study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1990;163(1):9–11.

Katabuchi H, Ohba T. Human chorionic villous macrophages as a fetal biological shield from maternal chorionic gonadotropin. *Development, Growth and Differentiation*. 2008;50(5):299–306.

Kattah AG, Garovic VD. The management of hypertension in pregnancy. *Advances in chronic kidney disease*. 2013;20(3):229–239.

Kaur S, Picconi JL, Chadha R, Kruger M, Mari G. Biophysical profile in the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses who weigh <1000 g. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;199(3):264–265.

Keren-Politansky A, Breizman T, Brenner B, Sarig G, Drugan A. The coagulation profile of preterm delivery. *Thrombosis Research*. 2014;133(4):585–589.

Kırlangıç MM, Açmaz G, Şahin E, Madendağ Y, Özdemir F, Müderris İİ. The assessment of the perinatal outcomes of the patients who underwent quad screening test. *Perinatal Journal / Perinatoloji Dergisi*. 2020;28(1):28-35.

Knapp RG, Miller MC. Clinical relevance: an issue in biostatistical training of medical students. *Medical education*. 1987;21(1):32–37.

Konje JC, Taylor DJ. Bleeding in late pregnancy. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. *High risk pregnancy*, second edition. Philadelphia: Pennsylvania; 2000, p:111-128.

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. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2002;94(1-2):147–155.

Krause TG, Christens P, Wohlfahrt J, Lei U, Westergaard T, Nørgaard-Pedersen B, Melbye M. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and risk of adverse pregnancy outcome (1). *Obstetrics and Gynecology*. 2001;97(2):277–282.

Laleli Y. Tarama Testleri. 1.Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi. Program ve Özet Kitabı. Kuşadası; 2000, s: 49.

Lei ZM. Endocrinology of the trophoblast tissue. In: Becker KL. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Philadelphia, PA; 2001, p:1096–1020.

Lieppman RE, Williams MA, Cheng EY, Resta R, Zingheim R, Hickok DE, Luthy DA. An association between elevated levels of human chorionic gonadotropin in the midtrimester and adverse pregnancy outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1993;168(6):1852–1857.

Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013;209(6):544–544.

Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth As Estimated From Liveborn Birth-Weight Data At 24 To 42 Weeks Of Gestation. *Pediatrics*. 1963;32(1):793–800.

Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Dukes K, Bianchi DW, Rudnicka AR, Hackshaw AK, Lambert-Messerlian G, Wald NJ, D'Alton ME. First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *The New England journal of medicine*. 2005;353(19):2001–2011.

Martin JN, Jr Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006;195(4):914–934.

Maxwell GL. Preterm premature rupture of membranes. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 1993;48(8):576–583.

McCance D, Temple RC. Prepregnancy care for Type 1 and Type 2 diabetes. In: Maresh M, Sacks DA, John Wiley and Sons. *A Practical Manual of Diabetes in Pregnancy*. Belfast: Northern Ireland; 2017, p:448.

McChesney R, Wilcox AJ, O'Connor JF, Weinberg CR, Baird DD, Schlatterer JP, McConaughy DR, Birken S, Canfield RE. Intact HCG, free HCG beta subunit and HCG beta core fragment: longitudinal patterns in urine during early pregnancy. *Human Reproduction (Oxford, England)*. 2005;20(4):928–935.

McGregor WG, Raymoure WJ, Kuhn RW, Jaffe RB. Fetal tissue can synthesize a placental hormone. Evidence for chorionic gonadotropin beta-subunit synthesis by human fetal kidney. *The Journal of Clinical Investigation*. 1981;68(1):306–309.

Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1994;101(8):669–674.

Mehendale R, Hibbard J, Fazleabas A, Leach R. Placental angiogenesis markers sFlt-1 and PlGF: response to cigarette smoke. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;197(4):363–365.

Milunsky A. The prenatal diagnosis of neural tube and other congenital defects. In: Milunsky A eds. *Genetic Disorders and The Fetus* Plenum Press. New York and London; 1986, p:453-519.

Mizejewski GJ. Physiology of alpha-fetoprotein as a biomarker for perinatal distress: relevance to adverse pregnancy outcome. *Experimental Biology and Medicine*. 2007;232(8):993–1004.

Morris RK, Cnossen JS, Langejans M, Robson SC, Kleijnen J, Ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Khan KS. Serum screening with Down's syndrome markers to predict

pre-eclampsia and small for gestational age: systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth*. 2008;8:33.

Muller CY, Cole LA. The quagmire of hCG and hCG testing in gynecologic oncology. *Gynecologic Oncology*. 2009;112(3):663–672.

Multiple gestation pregnancy. The ESHRE Capri Workshop group. *Human reproduction* (Oxford, England). 2000;5(8):1856–1864.

Myatt L. Role of placenta in preeclampsia. *Endocrine*. 2002;19(1):103–111.

National Clinical Guideline Centre (UK). Hypertension: The Clinical Management of Primary Hypertension in Adults. Royal College of Physicians (UK). 2011.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Surveillance of diabetes in pregnancy: Management from preconception to the postnatal period (NICE guideline). 2018.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2004;191(1):45–67.

Nisula BC, Blithe DL, Akar A, Lefort G, Wehmann RE. Metabolic fate of human choriongonadotropin. *Journal of Steroid Biochemistry*. 1989;33(4B):733–737.

Noronha SM, Correa-Noronha SA, Russo IH, López R, Pereira JS, Russo J. Abstract 2299: IL-8 receptor CXCR1 expressed in human breast epithelial cells MCF-10F is down regulated by human chorionic gonadotropin and its peptide 81-95. *Cancer Research*. 2011;71:2299-2299.

O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* (Cambridge, Mass.). 2003;14(3):368–374.

Ollendorff DA, Goldberg JM, Abu-Jawdeh GM, Lurain JR. Markedly elevated maternal serum alpha-fetoprotein associated with a normal fetus and choriocarcinoma of the placenta. *Obstetrics and Gynecology*. 1990;76(3 Pt 2):494–497.

Olsen RN, Woelkers D, Dunsmoor-Su R, Lacoursiere DY. Abnormal second-trimester serum analytes are more predictive of preterm preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;207(3):228–229.

Pahal GS, Jauniaux E. Maternal serum biochemical screening for pregnancy complications other than aneuploidy. *Current opinion in obstetrics and gynecology*. 1997;9(6):379–386.

Palomaki GE, Haddow JE, Knight GJ, Wald NJ, Kennard A, Canick JA, Saller DN, Jr Blitzer MG, Dickerman LH, Fisher R. Risk-based prenatal screening for trisomy 18 using alpha-fetoprotein, unconjugated oestriol and human chorionic gonadotropin. *Prenatal Diagnosis*. 1995;15(8):713–723.

Palomaki GE, Knight GJ, Haddow JE, Canick JA, Saller DN, Panizza DS. Prospective intervention trial of a screening protocol to identify fetal trisomy 18 using maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated oestriol, and human chorionic gonadotropin. *Prenatal Diagnosis*. 1992;12(11):925–930.

Palomaki GE, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. A summary analysis of Down syndrome markers in the late first trimester. *Advances in Clinical Chemistry*. 2007;43(1):177–210.

Pierce JG, Parsons TF. Glycoprotein hormones: structure and function. *Annual review of biochemistry*. 1981;50:465–495.

Posillico EG, Handwerger S, Tyrey L. Human chorionic gonadotropin alpha-subunit of normal placenta: characterization of synthesis and association with beta-subunit. *Biology of Reproduction*. 1985;32(5):1101–1108.

Practice Bulletin No. 162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;127(5):108–122.

Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;127(5):123–137.

Proctor LK, Toal M, Keating S, Chitayat D, Okun N, Windrim RC, Smith GC, Kingdom JC. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound in obstetrics and gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;34(3):274–282.

Radulescu L, Ferechide D, Popa F. The importance of fetal gender in intrauterine growth restriction. *Journal of Medicine and Life*. 2013;6(1):38–39.

Redman EK, Hauspurg A, Hubel CA, Roberts JM, Jeyabalan A. Clinical Course, Associated Factors, and Blood Pressure Profile of Delayed-Onset Postpartum Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;134(5):995–1001.

Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstetrics and Gynecology*. 2002;99(3):490–496.

Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1994;171(2):410–416.

Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet (London, England)*. 1993;341(8858):1447–1451.

Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L. Hypertension. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. *Global Pregnancy Collaboration*. 2021;77(5):1430–1441.

Rose Nancy C, Kaimal Anjali J, Dugoff Lorraine MD; Norton Mary E. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins.

Obstetrics Committee on Genetics Society for Maternal-Fetal Medicine Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities, *Obstetrics and Gynecology*. October 2020;136(4):48-69.

Rush RW, Davey DA, Segall ML. The effect of preterm delivery on perinatal mortality. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1978;85(11):806–811.

Saphier CJ, Repke JT. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a review of diagnosis and management. *Seminars in Perinatology*. 1998;22(2):118–133.

Settiyanan T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Traisrisilp K, Tongsong T. Association between isolated abnormal levels of maternal serum unconjugated estriol in the second trimester and adverse pregnancy outcomes. *The journal of maternal-fetal and neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2016;29(13):2093–2097.

Shalev E, Romano S, Weiner E, Ben-Ami M. Predictive value of the femur length to abdominal circumference ratio in the diagnosis of intrauterine growth retardation. *Israel Journal of Medical Sciences*. 1991;27(3):131–133.

Shinar S, Asher-Landsberg J, Schwartz A, Ram-Weiner M, Kupferminc MJ, Many A. Isolated proteinuria is a risk factor for pre-eclampsia: a retrospective analysis of the maternal and neonatal outcomes in women presenting with isolated gestational proteinuria. *Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association*. 2016;36(1):25–29.

Sibai BM. Pitfalls in diagnosis and management of preeclampsia. *American Journal Of Obstetrics and Gynecology*. 1988;159(1):1–5.

Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology*. 2003;102(1):181–192.

Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstetrics and Gynecology*. 2004;103(5):981–991.

Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol*. 1993;69(1):1000–1006.

Sibai BM. Hypertension. In: Gabbe SG, Niebly JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies* 4th ed. Churcill: Livingstone; 2002, p: 945–1004.

Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Much a do about nothing? *AmJ Obstet Gynecol*. 1990;163(1):311–316.

Sieroszewski P, Suzin J, Baś-Budecka E. Test zintegrowany--bezpieczny screening dla wykrywania wad płodu w ciąży (Combination of screening tests for fetal abnormalities in the first and second pregnancy trimesters). *Ginekologia Polska*. 2004;75(3):197–202.

Simpson ER, Zhao Y, Agarwal VR, Michael MD, Bulun SE, Hinshelwood MM, Graham-Lorence S, Sun T, Fisher CR, Qin K, Mendelson CR. Aromatase expression in health and disease. *Recent progress in hormone research*. 1997;52(1):185–214.

Sinkey RG, Battarbee AN, Bello NA, Ives CW, Oparil S, Tita A. Prevention, Diagnosis, and Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy: a Comparison of International Guidelines. *Current hypertension reports*. 2020;22(9):66.

Snyder BM, Baer RJ, Oltman SP, Robinson JG, Breheny PJ, Saftlas AF, Bao W, Greiner AL, Carter KD, Rand L, Jelliffe-Pawłowski LL, Ryckman KK. Early pregnancy prediction of gestational diabetes mellitus risk using prenatal screening biomarkers in nulliparous women. *Diabetes research and clinical practice*. 2020;163:108139.

Soto-Wright V, Bernstein M, Goldstein DP, Berkowitz RS. The changing clinical presentation of complete molar pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 1995;86(5):775–779.

Spaight C, Gross J, Horsch A, Puder JJ. Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine development*. 2016;31(1):163–178.

Spencer K, Wallace EM, Ritoe S. Second-trimester dimeric İNHA-A-A in Down's syndrome screening. *Prenatal Diagnosis*. 1996;16(12):1101–1110.

Tanrıverdi HA, Çınar E. Birinci Trimester Tarama Testleri. Ed: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara; 2004. s: 247-264.

Tikkanen M, Hämäläinen E, Nuutila M, Paavonen J, Ylikorkala O, Hiilesmaa V. Elevated maternal second-trimester serum alpha-fetoprotein as a risk factor for placental abruption. *Prenatal Diagnosis*. 2007;27(3):240–243.

Torfadóttir G, Jónsson JJ. Biochemical antenatal screening for fetal anomalies. *Laeknabladid Icelandic*. 2001;87(5):431-440.

Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and İNHA-A-A. *Prenatal Diagnosis*. 2003;23(12):990–996.

Valmu L, Alfthan H, Hotakainen K, Birken S, Stenman UH. Site-specific glycan analysis of human chorionic gonadotropin beta-subunit from malignancies and pregnancy by liquid chromatography--electrospray mass spectrometry. *Glycobiology*. 2006;16(12):1207–1218.

Van Lith JM, Pratt JJ, Beekhuis JR, Mantingh A. Second-trimester maternal serum immunoreactive INHA-A as a marker for fetal Down's syndrome. *Prenatal Diagnosis*. 1992;12(10):801–806.

Velez DR, Fortunato SJ, Thorsen P, Lombardi SJ, Williams SM, Menon R (2008). Preterm birth in Caucasians is associated with coagulation and inflammation pathway gene variants. *PloS one*. 2008;3(9):3283.

Vest AR, Cho LS. Hypertension in pregnancy. *Cardiology clinics*. 2012;30(3):407–423.

Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenatal Diagnosis*. 1997;17(9):821–829.

Wald NJ, Hackshaw AK. Advances in antenatal screening for Down syndrome. *Bailliere's best practice and research. Clinical obstetrics and Gynaecology*. 2000;14(4):563–580.

Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *The New England Journal of Medicine*. 1999;341(7):461–467.

Warsof SL, Cooper DJ, Little D, Campbell S. Routine ultrasound screening for antenatal detection of intrauterine growth retardation. *Obstetrics and Gynecology*. 1986;67(1):33–39.

Watt HC, Wald NJ, Smith D, Kennard A, Densem J. Effect of allowing for ethnic group in prenatal screening for Down's syndrome. *Prenatal Diagnosis*. 1996;16(8):691–698.

Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1982;142(2):159–167.

Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;193(3):859–860.

Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstetrics and Gynecology*. 1982;59(5):624–632.

Wilson and Jungner. In the genomic age: a review of screening criteria over the past 40 years. *Bulletin of the World Health Organization*. 1968;86(4):317–319.

Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, O'Brien JE, Hallak M, Johnson MP, Evans MI. Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum alpha-fetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999;181(4):968–974.

Yue CY, Zhang CY, Ni YH, Ying CM. Are serum levels of INHA-A A in second trimester predictors of adverse pregnancy outcome? PloS one. 2020;15(5);e0232634.



7. EKLER

EK-1: Etik kurul kararı.

Evrak Tarih ve Sayısı: 27.04.2021-26379

 T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu



Sayı : E-71522473-050.01.04-26379-**273**
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru
Dosyası Hk.

Sayın Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN

Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

İlgi : 12.04.2021 tarihli 273 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**İkinci Trimester Biyokimyasal Tarama Testlerinde Kullanılan Biomarkerların Perinatal ve Neonatal Sonuçları Öngörmedeki Rolü**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER
Etik Kurulu Başkanı

Güvenli Elektronik
İmzalı Aslı ile Aynıdır.
27.04.2021

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu :BEKV5D7H6 Pin Kodu :61402
Belge Takip Adresi : <http://193.140.253.232/envision.Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?V=BEKASD7ME>
Adres:Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk,
Adapazarı/Sakarya
Telefon No:264 295 6630 Faks No:264 295 6629
e-Posta:tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ:www.tip.sakarya.edu.tr

Bilgi için: Yücel Demir
Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu

Telefon No: 2953129



ÖZGEÇMİŞ

Adı	NİGAR	Soyadı	ALMADADOVA
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu	AZERBAYCAN	Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans	AZERBAYCAN TIP ÜNİVERSİTESİ		2015
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)	
1 ASİSTAN DOKTOR	AZERBAYCAN TIP ÜNİVERSİTESİ, EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ	2015-2018	

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İNGİLİZCE	İYİ	İYİ	İYİ
RUSCA	ORTA	ZAYIF	ORTA