

**TC.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**DOWN SENDROMU TARAMASINDA KULLANILAN BİYOKİMYASAL
BELİRTEÇLERİN OLUMSUZ GEBELİK SONUÇLARINI ÖNGÖRMEDE
YERİ**

Dr. Aslıhan YAZICIOĞLU

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Ankara
2013**

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

**DOWN SENDROMU TARAMASINDA KULLANILAN BİYOKİMYASAL
BELİRTEÇLERİN OLUMSUZ GEBELİK SONUÇLARINI ÖNGÖRMEDE
YERİ**

Dr. Aslıhan YAZICIOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Tez danışmanı

Doç. Dr. Özgür ÖZYÜNCÜ

Ankara

2013

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında değerli katkılarından dolayı sayın hocam Doç. Dr. Özgür ÖZYÜNCÜ'ye teşekkür ederim.

Ayrıca biyokimyasal belirteçlerin incelenmesi konusunda yardımcı olan Doç. Dr. Oytun PORTAKAL'a ve istatistiksel değerlendirme konusunda yardımcı olan Prof. Dr. Yahői YAZICIOğLU'na teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Aslıhan YAZICIOğLU

ÖZET

Yazıcıoğlu A, Down Sendromu Taramasında Kullanılan Biyokimyasal Belirteçlerin Olumsuz Gebelik Sonuçlarını Öngörmeye Yeri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013 Down sendromu en sık görülen ölümcül olmayan trizomidir. Çalışmamızda Down sendromu taramasında kullanılan birinci ve ikinci trimester tarama testlerinde bakılan maternal serum belirteçleri ile gebeliğin hipertansif komplikasyonları, plasenta ile ilişkili komplikasyonlar, erken membran rüptürü, gebeliğin diyabetik komplikasyonları ve preterm doğum gibi belirli önemli olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi tespit etmek amaçlanmıştır. 1 Ocak 2002 ile 31 Aralık 2012 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği'nde rutin gebelik takibi kapsamında Down sendromu tarama testi yapılmış ve hastanemizde doğumu gerçekleştirilmiş hastalar alınmıştır. Kriterleri karşılayan 8394 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 2804'üne (%33,4) birinci trimester, 5590'ına (%66,6) ise ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılmıştır. Birinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastaların ortalama yaşı $30,51 \pm 4,94$, ortalama gebelik sayıları $2,06 \pm 1,31$, ortalama doğum haftaları $37,81 \pm 2,12$ hafta ve ortalama doğum ağırlığı $3198,61 \pm 570,64$ gr iken; ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastaların ortalama yaşı $29,24 \pm 5,07$, ortalama gebelik sayıları $2,22 \pm 1,28$, ortalama doğum haftaları $38,04 \pm 10,15$ hafta ve ortalama doğum ağırlığı $3172,40 \pm 578,45$ gr idi. Preterm doğum hem birinci trimester (%10,3) hem de ikinci trimester tarama testi grubunda (%12,5) en sık karşılaşılan komplikasyon olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda, serum belirteçleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasında bir ilişki olduğu ancak; belirteçlerin olumsuz gebelik sonuçları için duyarlılık ve özgüllüklerinin düşük olması nedeniyle belirteçlerin olumsuz gebelik sonuçları açısından tarama testi olarak kullanımının uygun olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: maternal serum belirteci, olumsuz gebelik sonucu, gebelik, Down sendromu taraması, trizomi 21

ABSTRACT

Yazicioglu A, Prediction of Adverse Pregnancy Outcomes with Biochemical Markers Used in Down Syndrome Screening

Down syndrome is the most common form of non-fatal trisomy. Our aim in this study is to investigate the relationship between certain major adverse pregnancy outcomes including pregnancy hypertension, placenta related complications, preterm rupture of membranes, diabetic complications of pregnancy and preterm delivery and the first and second trimester Down syndrome screening markers used in maternal serum screening tests. Patients whose Down syndrome screening tests within the scope of routine pregnancy follow-up and delivery performed at Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology Outpatient Clinic, between 1 January 2002 and 31 December 2012 were enrolled. 8394 patients who met the criteria were included. 2804 of the patients (33.4%) had first trimester, 5590 (66.6%) had second trimester Down syndrome screening test. Mean age of the patients who underwent first-trimester screening test for Down syndrome was 30.51 ± 4.94 , mean number of pregnancies was 2.06 ± 1.31 , gestational weeks at an average of 37.81 ± 2.12 weeks and mean birth weight was $3198.61 \pm 570, 64$ g, while in the second trimester Down syndrome screening test group the mean age of the patients was 29.24 ± 5.07 , mean number of pregnancies was 2.22 ± 1.28 , gestational weeks at an average of 38.04 ± 10.15 weeks and mean birth weight was $3172,40 \pm 578.45$ g. Preterm birth was identified as the most common complication both in the first trimester (10.3%) and second trimester screening group (12.5%). The study concluded that there is a relationship between serum markers and adverse pregnancy outcomes, however the low levels of sensitivity and specificity of these markers made us to conclude that routine screening of adverse pregnancy outcomes with serum markers is not advisable.

Key Words: maternal serum marker, adverse pregnancy outcome, pregnancy, Down syndrome screening, trisomy 21

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	x
TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ	1
1.1 Down Sendromu ve Tarama Testleri	1
1.2 Maternal Serum Belirteçlerinin ve Olumsuz Gebelik Sonuçları ile İlişkisi	2
1.3 Çalışmanın Amacı	2
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 Down Sendromu	4
2.2 Tarama Testleri	5
2.3 Maternal Serum Belirteçleri, Olumsuz Gebelik Sonuçları ve Bunların Arasındaki İlişkisi	8
3.MATERYAL VE YÖNTEM	17
3.1 Etik Kurul Onamı	17
3.2 Hasta Seçimi	17
3.3 Çalışmada Araştırılması Planlanan Değişkenler	18
3.4 İstatistik Yöntemler	22
4.BULGULAR	23

4.1 Hastaların Özellikleri ve Grupların Karşılaştırılması	23
4.2 Birinci Trimester Down Sendromu Tarama Testinde Kullanılan Biyokimyasal Belirteçler ile Olumsuz Gebelik Sonuçları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	33
4.3 Birinci Trimester Down Sendromu Tarama Testinde Kullanılan Biyokimyasal Belirteçlerin Olumsuz Gebelik Sonuçlarını Öngörmeye Yeri	37
4.4 İkinci Trimester Down Sendromu Tarama Testinde Kullanılan Biyokimyasal Belirteçler ile Olumsuz Gebelik Sonuçları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	40
4.5 Birinci Trimester Down Sendromu Tarama Testinde Kullanılan Biyokimyasal Belirteçlerin Olumsuz Gebelik Sonuçlarını Öngörmeye Yeri	42
5.TARTIŞMA	49
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	62
7.KAYNAKLAR	64
8. EKLER	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACOG: Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Cemiyeti

AFP: Alfa-feto protein

AUC: Area Under the Curve (Eğri altındaki alan)

β -hCG: Koryonik gonadotropin beta zincir

CRL: Tepe-popo mesafesi

C/S: Sezaryen doğum

CVS: Koryon villüs örnekleme

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

GDM A1: Gestasyonel Diabetes Mellitus A1

GDM A2: Gestasyonel Diabetes Mellitus A2

GHT: Gestasyonel Hipertansiyon

gr: gram

hf: Hafta

IQ: Zeka katsayısı

IUGR: İntrauterin büyüme kısıtlılığı

LR: Likelihood Ratio (Olabilirlik Oranı)

MoM: Multiple of Median

ng/mL: nanogram/mililitre

NSVD: Normal spontan vajinal doğum

NT: Ense saydamlığı

PAPP-A: Pregnancy-associated plasma protein A

PROM: Preterm membran rüptürü

PPROM: Preterm prematür membran rüptürü

ROC: Receiver Operating Characteristics

RR: Rölâtif risk

SD: Standart deviasyon

Tip 1 DM: Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 2 DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

uE3: Konjüge olmamış östriol

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1: Akış şeması

24

TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 1.1 Down sendromu tarama testleri ve içerikleri hakkında genel bilgi	6
Tablo 1.2 Birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testlerinde kullanılan maternal serum belirteçlerinin düşük ve yüksek değerleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişki	16
Tablo 4.1 Birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastaların obstetrik hikayeleri	25
Tablo 4.2 Birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastaların doğum sonuçları	26
Tablo 4.3 Birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastalarda plasenta ilişkili komplikasyonların dağılımı	28
Tablo 4.4 Birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastalarda gebeliğin hipertansif komplikasyonlarının dağılımı	29
Tablo 4.5. Birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastalarda erken membran rüptürüne bağlı komplikasyonların dağılımı	31
Tablo 4.6 Birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastalarda gebeliğin diyabetik komplikasyonlarının dağılımı	32
Tablo 4.7 Birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testinde kullanılan maternal serum belirteçleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişki	36
Tablo 4.8 Birinci trimester Down sendromu tarama testinin olumsuz gebelik sonuçlarını öngörmedeki gücü, ROC analizi sonuçları	39
Tablo 4.9 İkinci trimester Down sendromu tarama testinin olumsuz gebelik sonuçlarını öngörmedeki gücü, ROC analizi sonuçları	48

1. GİRİŞ

1.4 Down Sendromu ve Tarama Testleri

Trizomi 21 olarak da bilinen Down sendromu 800 ila 1000 canlı doğumda bir görülen mental retardasyonun eşlik ettiği, çok sayıda organ anomalisi ile karakterize genetik bir hastalıktır (1). Sendromun rölatif olarak sık görülmesi, mental retardasyon ve pek çok organı etkileyen malformasyonları beraberinde getirmesi araştırmacıları sendromun prenatal dönemde tarama testleri ile tespit edilmesine yöneltmiştir. Yüksek tespit hızları ve düşük yanlış pozitiflik oranları olan Down sendromu tarama testlerinin gelişmesi, Down sendromlu doğumlar üzerinde büyük etki oluşturmuştur. Tarama testlerinin gebelik sonuçlarına olan etkileri ilk defa Palomaki ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, bu testlerin yaygın kullanımı ile 1980'li yılların başından günümüze kadar Down sendromlu doğumlarda belirgin bir azalma olduğu bildirilmiştir (2). Günümüzde, Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Cemiyeti (American Collage of Obstetricians and Gynecology, ACOG) gibi bazı uluslar arası kuruluşların anne yaşından bağımsız olarak tüm gebelere Down sendromu taraması önerileri, tarama testlerinin gebelik sonuçlarına olan etkilerini güçlendireceğini düşündürmüştür. 2007 yılında ACOG, tüm gebelere 20. gebelik haftasından önce anöploidi taraması önerilmesini ve anne yaşından bağımsız olarak tüm gebelerin invaziv tanısal test (koryon villüs örnekleme (CVS) ve amniyosentez gibi) seçeneklerine sahip olmasını önermiştir (3,4).

Ülkemizde de bu kapsamda rutin gebelik takibine 20. gebelik haftasından önce başvuran tüm hastalara prenatal anöploidi tarama testleri yapılmaktadır. Çok sayıda gebenin tarama programına alınması, hastaların rutin gebe takibi için hastane başvurularındaki artış ve doğumların büyük oranda hastane ortamında gerçekleşmesi, olumsuz şekilde sonuçlanan gebeliklerin erken haftalardan itibaren izlemine olanak sağlamıştır. Çok sayıda gebeye ulaşım sağlaması açısından da prenatal anöploidi tarama testleri, diğer gebelik problemlerinin taranabilmesi için de bir fırsat olarak düşünülmelidir.

1.5 Maternal Serum Belirteçlerinin ve Olumsuz Gebelik Sonuçları ile İlişkisi

Down sendromu tarama testi olarak maternal yaş ile birlikte birinci trimesterde kombine test ve ikinci trimesterde üçlü ve dördü testler sıklıkla tercih edilmektedir. Bu testlerde, anne yaşına bağlı risk bazal risk olarak kabul edilir ve maternal serum belirteçleri veya ultrason bulgularına göre bu risk değiştirilerek sonuç olarak Down sendromu için risk tayini yapılır. Her ne kadar tarama testlerinin temel amacı Down sendromunu tespit etmek olsa da, testlerde kullanılan parametrelerin maternal serum değerleri, diğer kromozomal ve anatomik anormallikler ile bazı olumsuz gebelik sonuçları ile de ilişkilidir. Literatürde Down sendromu tarama testi belirteçlerinin düşük veya yüksek düzeyleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi tanımlayan çalışmalar sıklıkla yer almaktadır. Bununla birlikte, belirteç düzeylerinde anormallik saptandığında, hangi türde bir izlem ya da girişimsel protokolün gebelik sonuçlarını iyileştirebileceği hususu halen belirsizdir.

Bu kapsamda, tarama testleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasında bir ilişki kurulabilirse, erken dönemde riskli olduğu tespit edilen gebelikler daha yakın gözlem altında tutularak gebelik sonuçları iyileştirilebilir.

1.6 Çalışmanın Amacı

Son 20 yıldır, gebelikte Down sendromu ve diğer kromozomal anöploidilerin taraması kapsamında birinci ve ikinci trimester maternal serum belirteç düzeyleri ve bazı sonografik ölçümleri birleştiren tarama testleri rutin uygulamada yerini almıştır. Fakat tarama testlerinde kullanılan biyokimyasal belirteçlerin gebelik komplikasyonlarını belirlemede kullanım alanı kısıtlı kalmıştır.

Bu çalışma ile Down sendromu taramasında kullanılan birinci ve ikinci trimester tarama testlerinde bakılan maternal serum belirteçleri ile gebeliğin hipertansif komplikasyonları (gestasyonel hipertansiyon (GHT), kronik hipertansiyon, preeklampsi, süperempoze preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromu), plasenta ile ilişkili komplikasyonlar (intrauterin büyüme kısıtlılığı

(intrauterine growth restriction, IUGR), gebelik haftasına göre küçük bebek (small for gestational age, SGA), makrozomi, oligohidramniyos, anhidramniyos, polihidramniyos, plasenta previa ve plasenta dekolmanı), erken membran rüptürü (preterm prematür membran rüptürü (preterm premature rupture of membranes, PPRM), preterm membran rüptürü (preterm rupture of membranes, PROM) ve koryoamniyonit), gebeliğin diyabetik komplikasyonları (gestasyonel Diabetes Mellitus A1 (GDMA1), gestasyonel Diabetes Mellitus A2 (GDMA2), Tip1 ve Tip 2 Diyabetes Mellitus) ve preterm doğum gibi belirli önemli olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi tespit etmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Down Sendromu

1866'da, John Langdon Down belirgin fiziksel özellikleri olan mental retardasyonlu bir grup çocuk tanımlamış ve bundan yaklaşık 100 yıl sonra, 1959'da Lejeune ve arkadaşları ise Down sendromu'na trizomi 21'in neden olduğunu bulmuşlardır (1). Trizomi 21; 800-1000 doğumda bir görülmekte olup, en sık görülen ölümcül olmayan trizomi olduğu için, genetik tarama ve test protokollerinin çoğunun odağındadır (1).

Yenidoğanda Down sendromu özellikleri; tipik yüz görünümü ile beraber belirgin hipotonidir (1). Bunların yanı sıra ensede sıklıkla gevşek bir deri, kısa ve kalın parmaklar, tek bir palmar çizgi (Simian çizgisi) ve beşinci parmağın orta falanksının hipoplazisi ve birinci ve ikinci ayak parmakları arasında boşluktur (1). Sonografik değerlendirmede görülebilen ilişkili majör anomaliler ise kardiyak anomaliler (özellikle endokardiyal yastık defektleri) ve duodenal atrezi gibi gastrointestinal atrezilerdir (1). Down sendromu olan çocuklarda lösemi ve tiroid hastalıklarının sıklığında artış vardır (1). Zeka katsayısı (IQ), sayılı olguda daha yüksek olmakla birlikte 25-50 arasındadır (1).

Günümüzde, Down sendromu prenatal tarama protokolü pek çok nedenle uygulanmaktadır:

1. 2002 yılında Amerika'da Down sendromu prevalansı prenatal bir girişim yapılmadığı durumda 629 doğumda 1 olarak hesaplanmıştır (5). Down sendromu prevalansı, toplumun anne yaşı aralığına bağlı olmakla birlikte oldukça yüksektir. Toplumdaki sıklığı, gebeliklerin ilerleyen anne yaşlarına kayması ile birlikte artış göstermektedir.
2. Down sendromu prevalansı gebeliğin erken haftalarında en yüksekken, gebeliğin ilerleyen haftalarında etkilenmiş fetusların kaybedilmesi nedeni ile düşüş gösterir (6). Etkilenen gebeliklerin yaklaşık %40'ı CVS ile doğum arasındaki zamanda kaybedilecektir (6-9). Buna ek olarak, prenatal dönemde tespit edilen Down sendromlu fetusların büyük kısmı elektif olarak sonlandırılmaktadır (6,10-12).

3. Sendrom etkilenen bireylerde oldukça yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir ve ailelere yüksek finansal maliyet ve psikososyal yük getirmektedir.
4. Kromozom anormalliklerini tespit eden tanısal testler günümüzde mevcuttur. Etkilenmiş bir bebeği dünyaya getirmek istemeyen aileler güvenli bir şekilde gebeliği sonlandırılabilir. Tarama testi uygulanan ve Down sendromu tanısı olan pek çok kadın, gebeliğini sonlandırmayı tercih etmektedir (13,14).

2.2 Tarama Testleri

Tek başına anne yaşı, Down sendromu için gebeliklerin taranmasında kullanılan ilk parametredir. Anne yaşı ile Down sendromlu bebek dünyaya getirme riski arasındaki ilişki lineer olmayıp genç kadınlarda yaklaşık 1/1500 ile 48 yaşında bir kadında 1/10 arasında değişmektedir. Risk 15-25 yaşlar arasında hemen hemen sabitken, 25'ten 35 yaşa kadar hafifçe artar ve 35 yaştan 40 yaşa kadar yaklaşık 4 kat ve 40 yaştan 45 yaşa kadar da 10 kat artış gösterir. Bazı verilere göre ise 45 yaşından sonra Down sendromu riski daha fazla artmamaktadır (15,16). Bu durum, 45 yaşından sonra gebelik oranlarının büyük oranda azalmasına ve çok erken haftalarda düşükle sonuçlanmasına bağlı olabilir.

Tanısal amaçlı uygulanan invaziv testlere bağlı fetal kayıp riskindeki azalma bazı ileri yaş kadınların, özellikle gebe kalma ve gebeliği sürdürmede zorluk yaşayanların, tanısal bir test yerine tarama testine yönelmesi, tanısal testlerin maliyeti, normal bir gebeliğin tanısal invaziv bir test sonucu kaybedilme riski gibi değişkenlerin çoklu etkileşimi sonucunda tarama ve tanısal testlerin uygulanması ile ilgili değişikliklere gidilmiştir.

Gebelikte kullanılan Down sendromu tarama testleri ve içerikleri hakkında genel bilgi Tablo 1.1'de verilmektedir. Tarama testleri ile ilgili genel bilgi ise aşağıda verilmiştir.

Tarama Testi	Kullanılan Belirteçler	Tespit Hızı (%) (a)
Birinci Trimester Tarama Testi	NT, PAPP-A, hCG veya serbest β -hCG	79-87
NT (Birinci Trimester)	NT	64-70
Üçlü Test	AFP, hCG veya serbest β -hCG, uE3	60-69
Dörtlü Test	AFP, hCG veya serbest β -hCG, uE3, inhibin A	67-81
Entegre Test	Birinci trimester tarama testi + Dörtlü test	94-96

Tablo 1.1 Down sendromu tarama testleri ve içerikleri hakkında genel bilgi

% Yüzde

a %5 test pozitifliği hızı ile

NT Ense saydamlığı

PAPP-A Gebelikle ilişkili plazma protein-A (Pregnancy associated plasma protein-A)

hCG İnsan koryonik gonadotropini (human chorionic gonadotrophin)

β -hCG İnsan koryonik gonadotropini- beta alt ünite (human chorionic gonadotrophin- beta subunit)

uE3 Konjuge olmamış östriol (unconjugated estriol)

Birinci Trimester Kombine Testi

Birinci trimester kombine testi ense saydamlığının (nuchal translucency, NT) sonografik ölçümü, gestasyonel yaşla tepe-popo mesafesi ile (crown-rump length, CRL) kombine edilen maternal serum belirteçleri olan gebelikle ilişkili plazma protein-A (pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A) ve serbest veya total beta-insan koryonik gonadotropinini (beta-human chorionic gonadotropin, β -hCG) içerir. Test, 11-14. gebelik haftaları arasında uygulanabilir. Down sendromunda maternal serum belirteçleri düşük PAPP-A (medyan 0.4 MoM), yüksek β -hCG (medyan serbest β -hCG için yaklaşık 1.8 MoM, total β -hCG için yaklaşık 1.4 MoM) ve artmış NT (medyan 2.0 MoM) ile karakterizedir. Kombine test %5 yanlış pozitiflik hızı ile Down sendromlu fetusların %85'ini tespit eder (17-19).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Maternal-Fetal Tıp Ünitesi'nde rutin gebelik takibi kapsamında birinci trimesterde başvuran hastalarda Down sendromu taramasında kombine testten faydalanılmaktadır.

Üçlü ve Dörtlü Test

Bu test gebelik izlemine ikinci trimesterde başvuran hastalar için en uygun seçenektir. Gebeliğin 15-18. haftaları arasında (en geç 22 haftaya kadar) maternal serumda üçlü test için serum belirteçleri olan alfa fetoprotein (alpha fetoprotein, AFP), konjuge olmamış östriol (unconjugated estriol, uE3) ve β -hCG; dörtlü test için bunlara ek olarak inhibin A'nın ölçümüne dayanmaktadır. Down sendromu olan gebeliklerde AFP ve uE3'ün maternal serum düzeyleri ortalama %30 azalmışken, β -hCG ve inhibin A'nın maternal serum düzeyleri yaklaşık 2 kat artmış olarak tespit edilmektedir. Üçlü test %7 yanlış pozitiflik hızı ile Down sendromlu fetusların %85'ini tespit eder (17-19).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Maternal-Fetal Tıp Ünitesi'nde rutin gebelik takibi kapsamında ikinci trimesterde başvuran hastalarda Down Sendromu taramasında üçlü testten faydalanılmaktadır.

Günümüzde, birinci trimesterdeki kombine test ve ikinci trimesterdeki üçlü ve dördü testin farklı birleşimlerinden oluşan entegre test (tam entegre ve serum entegre testler), kademeli ardışık ve bağımlı tarama testi gibi test seçenekleri de mevcuttur.

2.3 Maternal Serum Belirteçleri, Olumsuz Gebelik Sonuçları ve Bunların Arasındaki İlişki

Her ne kadar tarama testlerinin temel amacı Down sendromunu tespit etmek olsa da, anormal maternal serum tarama sonuçları diğer kromozomal ve anatomik anormalliklerin için artmış riskin yanı sıra bazı olumsuz gebelik sonuçları ile de ilişkili olduğu görülmüştür. Literatürde Down sendromu tarama testi belirteçlerinin bireysel düşük veya yüksek düzeyleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi tanımlayan çalışmalar sıklıkla yer almaktadır (20-29). Bununla birlikte, belirteç düzeylerinde anormallik saptandığında, hangi türde bir izlem ya da girişimsel protokolün gebelik sonuçlarını iyileştirebileceği ve maliyet etkin olacağı hususu ise belirsizdir. Down sendromu için invaziv olmayan tarama testleri; maternal yaşa bağlı risk kapsamında yorumlanan maternal serum belirteç düzeylerinin ölçümünü ve bazı testlerde bunlara ultrason bulgularının dahil edilmesini kapsamaktadır (1). Bazen en uygun tarama testini seçmek zor olabilir. Çoklu belirteç içeren testlerin daha az sayıda belirteç içeren testlere göre daha iyi olabileceği düşünülse de yapılan bir Cochrane derlemesinde çoklu belirteç içeren testlerle tek belirteç içeren testler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (30).

Maternal serum belirteçleri ve bu belirteçlerin düzeylerindeki değişikliklerin gebelik sonuçlarına olası etkileri aşağıda tartışılmıştır.

PAPP-A

İnsan plasentasının normal insan vücudunda üretilmeyen ya da çok az miktarlarda üretilen pek çok çeşit özgül proteini ürettiği uzun süredir bilinmektedir. Bunlardan biri gebelikle ilişkili plazma protein-A (pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A)'dır. İlk defa 1974 yılında Lin ve ark.

tarafından gebe serumundan kısmen saflaştırılabilmiş, PAPP-A ile ilgili çalışmalarda 1990 yılında Brambati ve ark.'nın Down sendromlu gebeliklerde azalmış düzeylerin tespit etmesi ile yeni bir dönem başlamıştır (31).

PAPP-A'yı kodlayan gen insan kromozomunun 9. kromozomun uzun kolunun 33.1 bölgesinde bulunur (31). PAPP-A'nın gebelik sırasında sentezlendiği temel yer plasentadır (31). PAPP-A metalloproteinazlardan metzincin süperaillesine aittir. Trofoblastik hücreler tarafından üretilen pek çok sayıdaki glikoprotein proteazlardan biri olup, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein (insulin-like growth factor binding protein, IGFBP) üzerinde etki gösterir (32). Temel ektisi ise IGFBP-4 aracılığı ile gerçekleşmektedir (32). IGFBP'lerinden ayrılan insülin büyüme faktörü I ve II (insulin growth factor, IGF I and IGF II) çeşitli metabolik fonksiyonlar ve farklılaşma yolları üzerinden fetal büyüme ve gelişimi uyarırlar (32). Bu durum PAPP-A'nın olası fetal-plasental büyüme ve gelişme fonksiyonunu ve PAPP-A düşüklüğünün olumsuz gebelik sonuçları ile olan ilişkisini açıklamaktadır (32). PAPP-A düzeyleri gebelik öncesi dönemin yaklaşık 150 katına çıkarak gebelik sırasında en yüksek düzeylerine ulaşır (31). Trizomi 21'de PAPP-A düzeyi düşer (medyan 0.4 MoM) (1). Düşük ya da düşük PAPP-A düzeylerinin olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkisi aşağıda tartışılmıştır.

Düşük PAPP-A

Düşük PAPP-A düzeyinin (0.4 MoM'dan düşük) preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı, preterm doğum ve fetal kayıp ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20-28). Her ne kadar bu ilişkiler PAPP-A dağılımının alt uç değerlerinde bulunsalar da, olumsuz gebelik sonuçları hastaların büyük kısmı düşük PAPP-A düzeylerine sahip değildir; bu nedenle duyarlılık düşüktür. Buna ek olarak, düşük PAPP-A düzeyine sahip hastaların az bir kısmında gerçekten olumsuz gebelik sonuçları ile karşılaşılmaktadır (düşük pozitif prediktif değer).

Birinci trimester taramalarına ilişkin büyük çalışmalarda, olumsuz gebelik sonuçları aşırı düşük PAPP-A düzeyine sahip hastalarda izlenmiştir (24-27). Örneğin, 8000 canlı doğumu kapsayan bir çalışmada, 11-14. gebelik haftalarında çok düşük PAPP-A düzeyleri (5 persentilin altında, <0.45 MoM);

belirtecin azalma derecesine bağlı olarak %1-4 oranında 20 hafta altı gebelik kaybı ile ilişkili olarak bulunmuştur (25,26). Bir persentilin altında (0.29 MoM) ve 5 persentilin altında (0.45 MoM) PAPP-A düzeyleri sırasıyla %24 ve %14 pozitif prediktif değer ile intrauterin büyüme kısıtlılığı için belirgin derecede artmış risk ile ilişkili bulunmuştur (26).

Yüksek PAPP-A

Yüksek PAPP-A düzeyi ile olumsuz gebelik sonuçları arasında bilinen bir ilişki şu ana kadar bildirilmemiştir (26,33,34).

β -hCG

Koryonik gonadotropin beta zincir olarak da bilinen β -hCG'nin beta alt nitesi 19. kromozomun uzun kolunun 13.3 bölgesinde luteinizan hormonun beta alt ünite genine komşu yerleşimli ardışık olarak düzenlenmiş 6 gen tarafından kodlanır (29). Bu gen glikoprotein hormon beta zincir ailesinin bir yesi olup koryonik gonadotropinin (CG) 3 beta alt ünitesini kodlar (29). Glikoproteinler temel bir alfa alt nitesi ve biyolojik özgüllüğü belirleyen bir beta alt ünitesinden oluşan heterodimerlerdir (29). β -hCG plasentanın trofoblastik hücreleri tarafından üretilir ve gebeliğin devamı için gerekli olan steroidlerin sentezi için overleri uyarır (29). Trizomi 21'de beta-hCG (serbest beta-hCG için medyan yaklaşık 1.8 MoM, total beta-hCG için medyan yaklaşık 1.4 MoM) düzeyi yükselir (1). Düşük ya da düşük β -hCG düzeylerinin olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkisi aşağıda tartışılmıştır.

Düşük β -hCG

Aşırı düşük birinci trimester serbest β -hCG düzeyleri olan hastalarda olumsuz gebelik sonuçları bildirilmiştir (24-27). Örneğin, 5 persentilin altında (0.38 MoM) serbest β -hCG düzeylerine sahip gebeler, belirtecin azalma derecesine bağlı olarak %1-4 oranında 20. gebelik haftasında önce düşük yapma riskine sahiptirler (25,26). 1 persentilin altında (<0.21 MoM) serbest β -hCG, %14 pozitif prediktif değer ile intrauterin büyüme kısıtlılığı için belirgin derecede artmış risk ile ilişkilidir (26).

Yüksek β -hCG

Yüksek β -hCG düzeylerinin gestasyonel trofoblastik hastalık ile ilişkili olması dışında, yüksek β -hCG düzeyleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasında bir ilişki gözlenmemiştir (26,33,34).

Düşük ya da Yüksek β -hCG

Normal AFP ve uE3 ile ilişkili düşük ya da yüksek ikinci trimester β -hCG düzeyi olumsuz gebelik sonuçları için artmış risk ile ilişkili gibi görünmemektedir (35-37). Yüksek β -hCG'nin diğer belirteçlerdeki değişikliklerle ilişkili olduğu durumlarda çoklu olumsuz gebelik sonucunun geliştiği bildirilmiştir (38,39).

AFP

Alfa-feto protein (AFP) insanda AFP geni tarafından kodlanan bir proteindir (40,41). AFP geni 4. kromozomun uzun kolunda bulunur (4q25) ve glikoprotein yapısına sahip olup 591 aminoasitlik bir parça ile karbonhidrat içerir (41). Fetal gelişim sırasında yolk kesesi ve karaciğer tarafından üretilen temel bir protein olan AFP'nin serum albumininin fetal formu olduğu düşünülür (40). AFP gebelik sırasında anne kanında ya da amniyotik sıvıda bir grup gelişimsel anomali tespiti için tarama testinin bir parçası olarak ölçülebilir (42). İkinci trimesterde 2.0 veya 2.5 MoM'un üzerindeki AFP değerleri spina bifida veya anensefali için artmış riski işaret eder (1). Etkilenmiş gebeliklerde AFP'nin maternal serum düzeyleri ortalama %30 kadar düşer (1). Düşük ya da düşük AFP düzeylerinin olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkisi aşağıda tartışılmıştır.

Düşük AFP

77149 gebe ve bebeklerinin gebeliğin 15-20. haftaları arasında yapılan AFP taramasından doğumdan sonraki bir yıl boyunca takip edildiği bir çalışmada, AFP düzeyleri 0.25 MoM'un altında olmasının spontan abortus (RR: 15), preterm doğum (RR: 2) ve ölü doğum için (RR: 4) belirgin derecede artmış rölatif risk ile ilişkili olduğu ve AFP düzeyleri 0.5 MoM'un altında olanlarda ise

bebek ölümü için (RR: 2) artış risk olduğu gösterilmiştir (43). Açıklanamayan çok düşük AFP düzeyleri (≤ 0.25 MoM) olan diyabetik olmayan gebeleri inceleyen bir retrospektif vaka-kontrollü çalışmada makrozomik bebek doğurma riskinin normal kontrollere oranla daha yüksek olduğu (%26'ya karşı %13) gösterilmiştir (44).

Yüksek AFP

İkinci trimesterde açıklanamayan (örn; fetal anomali, kesin olmayan gebelik günü, çoğul gebelik, annede hepatosellüler ya da over tümörü gibi durumların bulunmaması hali) yüksek AFP düzeyi (>2.0 MoM); özellikle hipertansiyon ile komplike olan gebeliklerde fetal ölüm için artmış risk ile ilişkilidir. Yüksek AFP değeri çok sayıda majör konjenital anomali, düşük doğum ağırlığı ve ablasyo plasenta ile de ilişkilidir. Bu olgulardaki olumsuz gebelik sonucunda rol alan mekanizma fetustan anneye normalden fazla AFP transportuna neden olan kusurlu plasentasyon ile ilişkili olabilir. Aşağıda bazı spesifik örnekler verilmiştir:

Plasenta akreata

Plasenta akreatalı gebelerin yaklaşık %50'sinde yüksek AFP düzeyleri vardır. Plasenta akreata nadir görülse de, açıklanamayan AFP yüksekliği olan gebelerde, özellikle plasenta previa ve geçirilmiş sezaryen doğum durumlarında, uteroplazental ara yüzün incelenmesi önerilmektedir.

Fetal anomaliler

Yüksek AFP düzeyi açık nöral tüp defekti için bir belirteç olsa da, başka pek çok fetal anatomik kusurlar bu bulgu ile ilişkilidir. Fetal omfalosel bulunan gebeliklerin büyük çoğunluğunda (medyan 4 MoM) ve gastroşizisli gebeliklerin tamamında (medyan 10 MoM) AFP yükselir (28). Fetal teratom, kistik higroma, benign obstrüktif üropati ve fetal ödem ve/veya cilt defekti ile karakterize diğer anomaliler de yüksek maternal serum AFP düzeyleri ile ilişkili olabilir. Bu anomalilerin büyük kısmı prenatal ultrasonografik değerlendirme ile tespit edilebilir.

Konjuge olmamış Östriol (uE3)

Konjuge olmamış östriol (unconjugated estriol, uE3) insan vücudunda üretilen 3 temel östrojenden biridir. uE3 sadece gebelik sırasında belirgin miktarlarda plasenta tarafından fetal karaciğer ve adrenal bezlerde üretilen bir androjen steroid olan 16-hidroksidehidroepiandrosteron sülfattan (16-OH DHEAS) üretilir (17). uE3 fetal iyilik halini gösteren bir belirteç olarak anne kanında veya idrarında ölçülebilir. Gebelikteki pek çok patolojik durum uE3 düzeyinde değişikliğe neden olabileceği için, fetal-plasental sağlığı göstermede önemlidir. Etkilenmiş gebeliklerde uE3'ün maternal serum düzeyleri ortalama %30 kadar düşer (1). Düşük ya da yüksek uE3 düzeylerinin olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkisi aşağıda tartışılmıştır.

Düşük uE3

Düşük uE3 düzeyi (≤ 0.2 ng/mL veya ≤ 0.15 ng/mL) fetal steroid sülfataz eksikliği, erken fetal ölüm, adrenal hipoplazi ve Smith-Lemli-Opitz sendromu ile ilişkilidir. Açıklanamayan uE3 düşüklüğü bulunan 103 olguyu kapsayan bir seride, 41 fetal ölüm görülürken bunların 39'u 20. gebelik haftasında ya da öncesinde meydana geldiği kaydedilmiştir (45). Bu olguların hemen tamamında ek maternal belirteç anormalliği görülmüştür. Başka çalışmalarda ikinci trimesterde düşük uE3 düzeylerinin fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkili olduğu gösterildi, bu risk artmış AFP veya β -hCG ile ilişkili riskten bağımsız gibi görünmekteydi (35,46). Başka bir çalışma düşük uE3 ve gebelik ve fetal sıkıntılar üzerine olan bulguları; uE3 düzeyi tespit edilemeyen veya çok düşük olan fakat ikinci trimester taraması pozitif olmayan gebeliklerin ciddi fetal anomaliler açısından yüksek riskli olduğu ve tam ve kapsamlı bir değerlendirmenin gerektiği şeklinde özetlemektedir (47).

Yüksek uE3

İkinci trimesterde yüksek uE3 düzeyleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasında herhangi bir ilişki bildirilmemiştir (48).

Inhibin A

Inhibin glikoprotein yapısında olup, özellikle hipofizer FSH salınımını inhibe ederek etki gösterir (32). Böylelikle gebelikte ovulasyon engellenmiş olmaktadır (32). Korpus luteumda bulunan granüloza hücreleri tarafından üretilir. Alfa ve beta alt ünitelerinden oluşan heterodimer yapısındadır (32). Her iki alt ünitenin sentezi trofoblastlarda gerçekleşir ve term gebelikte en üst seviyeye ulaşır (32). İkinci trimester Down sendromu taraması amacıyla kullanılan dörtlü testin bileşenlerinden biridir. Trizomi 21 ile komplike gebeliklerde maternal serum düzeyleri yükselir (32). Preeklampsi ile komplike gebeliklerde maternal serum seviyelerinin yükseldiği bildirilmiş olmakla birlikte düşük ya da yüksek maternal serum seviyeleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişki henüz net değildir.

Preeklampsi

Down sendromu taramasında kullanılan bazı belirteçler, sonraki dönemde preeklampsi geliştiren gebelerde değişiklik gösterir. Örneğin, birinci trimester PAPP-A düzeyleri preeklampsi gelişen gebeliklerde düşüktür (49). Bu tür gebeliklerde ikinci trimester β -hCG ve inhibin-A düzeyleri belirgin derecede yükselmiştir (50-54). Serum analit düzeylerindeki değişimin derecesi, örnek toplanması ile hastalığın klinik başlangıcı arasındaki süre kısaltıkça daha belirgin hale gelir. Gebeliğin 24. haftasında uygulanan uE3, β -hCG ve inhibin-A'yı kapsayan üçlü test %5 pozitif tarama hızıyla preeklampsi geliştirecek gebeliklerin %55 tespit eder (53).

Özellikle günümüz koşullarında hastalık başlangıcını engellemenin veya geciktirmenin bir yolu olmadığı için, serum belirteçleri ile preeklampsi arasındaki ilişki rutin prenatal bakımda değişikliğe gitmeyi gerekli kılacak kadar güçlü değildir. Başarılı tedavi yöntemlerinin gelişeceği ümidiyle preeklampsinin prenatal taramasını iyileştirmeyi hedefleyen araştırmalar devam etmektedir.

Çoklu Anormal Biyokimyasal Belirteç

Yukarıda tartışıldığı üzere, preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı, preterm doğum, fetal ölüm, plasenta anormallikleri ve olasılıkla ablasyo plasenta ve oligihidramniyos gibi gebelik komplikasyonları anormal maternal analit konsantrasyonları olan gebelerde daha sık karşılaşılmaktadır. Bu risk, anormal birinci ve/veya ikinci trimester tarama testlerinde kullanılan biyokimyasal belirteç sayısı arttıkça artış gösterir (35,55,56).

Örnek olarak, FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk) çalışmasında olumsuz gebelik sonucu (örn; preterm doğum, preeklampsi, gebelik kaybı) riski ikinci trimesterde yapılan dördü testteki anormal biyokimyasal belirteç sayısı temel alınarak hesaplanmıştır (35). İki veya daha fazla anormal biyokimyasal belirteci olan ve anormal belirteçlerin spesifik kombinasyonlarına sahip kadınlar, anormal belirteci olmayan veya bir tane anormal belirteci olan kadınlara göre olumsuz gebelik sonucu elde etmeye daha fazla yatkındırlar (35). Bununla birlikte, aradaki ilişki zayıftır; çeşitli olumsuz gebelik sonuçları için pozitif prediktif değer %1 ile %18 arasında değişmektedir (35).

Birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testlerinde kullanılan maternal serum belirteçlerinin düşük ve yüksek değerleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişki Tablo 1.2'de özetlenmiştir.

	Düşük	Yüksek
PAPP-A	Preeklampsi, IUGR, preterm doğum, fetal kayıp	Bilinen ilişki yoktur
β-hCG	IUGR, fetal kayıp	Bilinen ilişki yoktur
AFP	Spontan abortus, Preterm doğum, Ölü doğum,	Düşük doğum ağırlığı, plasenta dekolmanı, plasenta akreata
uE3	Fetal kayıp, IUGR	Bilinen ilişki yoktur

Tablo 1.2 Birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testlerinde kullanılan maternal serum belirteçlerinin düşük ve yüksek değerleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişki

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onamı

Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiştir.

Çalışma protokolü 12.06.2013 tarihinde toplanan, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun GO 13/291-08 numaralı kararınca uygun görülmüştür.

3.2 Hasta Seçimi

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği'nde 1 Ocak 2002 ile 31 Aralık 2012 yılları arasında rutin gebelik takibi kapsamında birinci trimester ya da ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılmış ve hastanemizde doğumu gerçekleştirilmiş hastalar alınacaktır.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- Birinci ve/veya ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılmış olması
- Gebelikte yapılan tarama testlerinin ve doğumun hastanemizde gerçekleşmiş olması
- Tekiz gebelik olması

Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- Birinci ya da ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılmamış olması
- Doğumun dış merkezde yapılmış olması
- Fetal yapısal anomali varlığı
- Fetal karyotip anormalliği
- Çoğul gebelikler

Çalışmaya alınan hastaların verileri 1 Haziran 2013 ile 31 Temmuz 2013 tarihleri arasında değerlendirilmiştir.

3.3 Çalışmada Araştırılması Planlanan Değişkenler

Bu çalışma retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Hastaların gebelik takipleri, tarama testi kapsamında bakılan maternal serum belirteç düzeyleri ve doğum sonuçlarını kapsayan verilere Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Perinatoloji ünitesi kayıtlarından, doğum bilgilerinden ve hasta dosyalarından ulaşılabacaktır.

Gebelik takibi kapsamında bakılması planlanan değişkenler şunlardır:

- Anne yaşı
- Kronik hastalıklar (hipertansiyon ve diyabet)
- Gravida
- Parite
- Abortus

Gebelik sonuç ölçütleri kapsamında bakılması planlanan değişkenler ve bazı temel obstetrik terimler şunlardır:

- Gebelik süresi
- Doğum şekli
- Bebeğin cinsiyeti
- Doğum ağırlığı
 - Yenidoğanın hemen doğum sonrasında veya doğumdan sonraki uygun olan ilk anda tartılan ağırlığıdır. En yakın grama göre ifade edilmelidir.
- Düşük doğum ağırlığı
 - Doğumda yenidoğan ağırlığının 2500 gr'ın altında olmasıdır.
- Preterm doğum
 - Otuz yedinci gebelik haftasında önce doğum olarak tanımlanan preterm doğum yenidoğan ölümlerinin yaklaşık üçte ikisinden sorumludur. Otuz dört ile 36. gebelik haftaları arasındaki doğumları tanımlayan geç preterm doğumlar tüm preterm doğumların yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Termde doğan bebeklerle karşılaştırıldıklarında çoğunlukla organ sistemlerindeki

immatüriteye bağlı olarak, 37. gebelik haftasından önce doğan bebeklerde çeşitli morbiditeler anlamlı şekilde artar. Burada düşük doğum ağırlığı özel öneme sahiptir.

- İntrauterin büyüme kısıtlılığı (intrauterine growth restriction, IUGR)
 - Gebelik yaşına göre küçük olan düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sıklıkla, fetal büyüme kısıtlılığına sahip olduğu düşünüldü. Bebeklerin %3-10'unda büyüme kısıtlılığı olduğu tahmin edilmektedir. Fetal büyüme kısıtlılığının anlamlı perinatal morbidite ve mortalite oranlarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Anormal nörolojik gelişimin prevalansının yanı sıra fetal ölüm, doğum asfiksisi, mekonyum aspirasyonu, neonatal hipoglisemi ve hipotermi prevalansı da artmıştır.
- Gebelik haftasına göre düşük ağırlıklı bebek (small for gestational age, SGA)
- Makrozomi
 - Tüm otörler tarafından kabul edilen bir makrozomi tanımı olmamakla birlikte, genellikle doğum ağırlığının matematiksel dağılımına göre tanımlanır. Belli bir gebelik haftası için 90. persantili geçen doğum ağırlıkları makrozomi için eşik değer kabul edilir. Spesifik olarak, 39. haftada doğum ağırlığı sınırı 90. persantilde 4000 gr iken, 97. persantilde 4500 gr olarak belirlenmiştir.
- Oligohidramniyos
 - Fetal membranların intakt olduğu ya da olmadığı gebeliklerde amniyotik sıvının normalden az olması durumudur.
- Anhidramniyos
 - Fetal membranların intakt olduğu ya da olmadığı gebeliklerde amniyotik sıvının hiç olmaması durumudur.
- Polihidramniyos
 - Amniyotik sıvı hacminin normalden fazla olması durumudur.
- Plasenta previa

- Plasentanın servikal os üzerinde yerleşmiş olması durumudur. Antenatal dönemde kanama, IUGR ve intrauterin fetal ölüm ile sonuçlanabilir.
- Plasenta dekolmanı
 - Gebeliğin 20. haftasından sonra plasentanın bebeğin doğumundan önce implante olduğu yerden kısmen (parsiyel dekolman) veya tamamen (komplet dekolman) ayrılmasıdır.
- Gestasyonel hipertansiyon (GHT)
 - Daha önce gebeliğin uyardığı hipertansiyon olarak tanımlanmaktaydı. Gebeliğin ikinci yarısından sonra ilk kez ölçülen kan basıncının 140/90 mmHg veya daha fazla ölçüldüğü, fakat proteinürinin saptanmadığı durumdur.
- Preeklampsi
 - Preeklampsi neredeyse her organ sisteminin etkileyebilen gebeliğe özgü bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Hipertansiyona eşlik eden proteinüri objektif bir tanı kriteridir. Ağır hipertansiyon veya proteinüri ne kadar şiddetliyse preeklampsi tanısının yanı sıra kötü sonuçlar o kadar kesindir.
- Süperempoze preeklampsi
 - Kronik hipertansiyonu olan bazı kadınlarda, kan basıncı açıkça anormal düzeylere yükselir ve bu tipik olarak 24. haftadan sonra meydana gelir. Proteinüri eşlik ederse bu durumda süperempoze preeklampsi tanısı koyulur. Süperempoze preeklampsi, genellikle saf preeklampsiye göre gebeliğin daha erken dönemlerinde gelişebilir. Süperempoze preeklampsi daha ağır olma eğilimindedir ve sıklıkla fetal büyüme kısıtlılığı eşlik etmektedir.
- Eklampsi
 - Preeklampsi olan bir gebede diğer nedenlere bağlanamayan konvülsiyonların başlaması eklampsi olarak tanımlanmaktadır. Nöbetler yaygın olup doğumdan önce, doğum sırasında veya doğumdan sonra görülebilir.
- HELLP sendromu (**H**emolysis, **E**levated **L**iver Enzymes, **L**ow **P**latelet)

- Hemoliz, karaciğer transaminaz düzeylerinde artış ve trombositopeni ile karakterize bir tablo olup preeklampsinin komplikasyonlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır.
- Kronik hipertansiyon
 - Gebelikten önce bilinen veya gestasyonel trofoblastik hastalığa bağlanamayan 20. gebelik haftasından önce kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde olması veya ilk kez 20. gebelik haftasından sonra tanısı koyulan ve postpartum 12. haftadan sonra devam eden hipertansiyon şeklinde tanımlanmaktadır.
- Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)
 - Gebelik sırasında tanı koyulan diyabet şeklidir. Her yıl gebeliklerin yaklaşık %4.2'si diyabet ve buna bağlı durumlar nedeniyle komplike olmaktadır.
- Preterm prematür membran rüptürü (preterm premature rupture of membranes, PPRM)
 - Gebeliğin 37. haftasından önce ve doğum eyleminden önce membranların rüptürü olarak tanımlanır.
- Preterm membran rüptürü (preterm rupture of membranes, PROM)
 - Gebeliğin 37. Haftasından önce membranların rüptürü olarak tanımlanır.
- Koryoamniyonit
 - Koryonik membranların ve amniyotik sıvının enfeksiyonudur.

Down sendromu tarama testi kapsamında bakılan birinci trimester maternal serum belirteçleri şunlardır:

- PAPP-A
- β -hCG

Down sendromu tarama testi kapsamında bakılan ikinci trimester maternal serum belirteçleri şunlardır:

- AFP
- uE3

- β -hCG

Bu testler rutin tarama testinin bileşenleri olup, çalışmaya özel istenen her hangi bir belirteç yoktur. Birinci trimester maternal serum belirteçlerine 11-14. gebelik haftaları arasında, ikinci trimester maternal serum belirteçlerine ise 15-18. gebelik haftaları arasında bakılmaktadır. Biyokimyasal belirteçlerin risk figürleri yaş, kilo, sigara kullanımı gibi değişkenlerin elimine edilebilmesini sağlayan ortancanın katları (MoM: Multiple of Median) ile hesaplanmaktadır.

3.4 İstatistik Yöntemler

Hasta verileri SPSS 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) istatistik programına kaydedilecektir. Hastaların genel demografik özellikleri tanımlayıcı istatistik yöntemi ile incelenecektir. Hastalar her bir olumsuz gebelik sonucunun gelişip gelişmemesine bağlı olarak alt gruplara ayrılacak, bu gruplar arasında biyokimyasal belirteçlerin MoM değerleri üzerinden dağılımları tek yönlü varyans analizi (One-way ANOVA testi) ile incelenecektir. Gruplar arasındaki varyansların eşit olup olmadığı Levene testi ile kontrol edilecektir. Varyansların eşit olduğu grupların analizinde Scheffe testi, varyansların eşit olmadığı durumlarda Tamhane's T2 testinden faydalanılacaktır. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kullanılacaktır. Bağımsız iki grup arasında farkın test edilmesinde bağımsız örnekler t testinden (independent samples t testi) faydalanılacaktır. Her bir biyokimyasal belirtecin, her bir olumsuz gebelik sonucunu öngörmede kullanılabilecek en uygun eşik değerini tespit etmek üzere Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi çizilecektir. Bu eğri üzerinde, eğri altında kalana alan (Area Under the Curve, AUC) hesaplanacaktır.

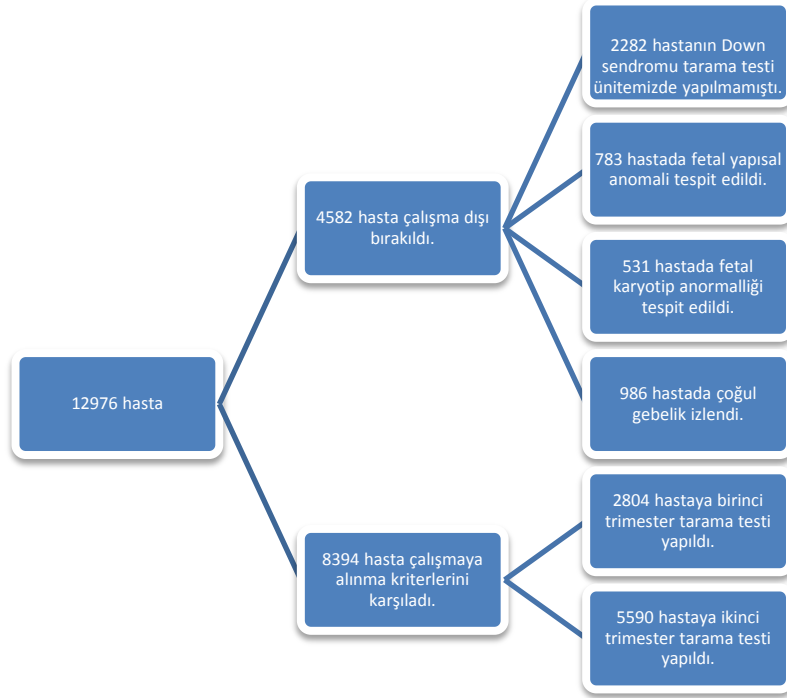
4. BULGULAR

Bu çalışmaya; Ocak 2002 ile Aralık 2012 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniği'nde rutin gebelik takibine alınan ve yine merkezimizde doğumu gerçekleşen tekiz gebeler alınmıştır. Bu hastalar birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılmış olmasına göre iki gruba ayrılmış, her bir grup demografik özellikler, olumsuz gebelik sonuçları ve maternal serum biyokimyasal belirteçlerinin düzeyleri ve bu olumsuz gebelik sonuçları ile maternal serum biyokimyasal belirteçlerin düzeyleri arasındaki ilişki açısından karşılaştırılmıştır.

4.1 Hastaların Özellikleri ve Grupların Karşılaştırılması

Çalışma süresince doğum servisimizde toplam 12976 hastanın doğumu gerçekleştirildi. 12976 hastanın 4582'si (%35,31) çalışmaya alınma kriterlerini karşılamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Çalışma dışı bırakılan 4582 hastanın 2282'si (%17,58) birinci ya da ikinci trimester Down sendromu tarama testi ünitemiz bünyesinde yapılmamış olan, 783'si (%6,03) fetal yapısal anomali tespit edilen, 531'i (%4,10) fetal karyotip anormalliği olan ve 986 (%7,60) çoğul gebelik olan hastalardan oluşmaktaydı.

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 8394 (%64,69) hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar birinci trimester tarama testi uygulananlar ve ikinci trimester tarama testi uygulananlar olmak üzere iki grup altında toplanmıştır. **Çalışmaya dahil edilen hastaların 2804'üne (%33,4) birinci trimester Down sendromu tarama testi, 5590'ına (%66,6) ise ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılmıştır.** Çalışmaya hasta seçiminde kullanılan akış şeması Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Akış şeması.

Çalışmaya alınan ve birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastaların yaş ve obstetrik özellikleri Tablo 4.1'de; birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastaların doğum sonuçları ise Tablo 4.2'de verilmiştir. **Birinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastaların ortalama yaşı 30,51±4,94, ortalama gebelik sayıları 2,06±1,31, ortalama doğum haftaları 37,81±2,12 hafta ve ortalama doğum ağırlığı 3198,61±570,64 gr iken; ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastaların ortalama yaşı 29,24±5,07, ortalama gebelik sayıları 2,22±1,28, ortalama doğum haftaları 38,04±10,15 hafta ve ortalama doğum ağırlığı 3172,40±578,45 gr idi.**

	Birinci Trimester Tarama Testi				İkinci Trimester Tarama Testi			
	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum
Yaş	30,51	4,94	18	48	29,24	5,07	17	48
Gravida	2,06	1,31	1	11	2,22	1,28	1	13
Parite	0,55	0,76	0	5	0,73	0,85	0	12
Abortus sayısı	0,24	0,66	0	6	0,25	0,01	0	6
Doğum haftası (hf)	37,81	2,12	20	42	38,04	10,15	20	41
Doğum kilosu (gr)	3198,61	570,64	430	4840	3172,40	578,45	220	4880

Tablo 4.1 Birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastaların obstetrik hikayeleri

	Birinci Trimester Tarama Testi		İkinci Trimester Tarama Testi	
	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)
Doğum şekli				
NSVD	814	29	2368	42,4
C/S	1990	71	3222	57,6
Neonatal Sonuçlar				
İntrauterin ölüm/Ölü doğum	34	1,2	84	1,5
Canlı doğum	2770	98,8	5506	98,5
Preterm doğum	288	10,27	696	12,45
Term doğum	2516	89,73	4890	87,55
Cinsiyet				
Kız	1388	49,5	2622	46,9
Erkek	1416	50,5	2968	53,1

Tablo 4.2 Birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastaların doğum sonuçları

Birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastaların plasenta ilişkili komplikasyonlar kapsamında araştırılan IUGR, SGA, makrozomi, oligohidramniyos, anhidramniyos, polihidramniyos, plasenta previa, plasenta dekolmanı gibi faktörleri Tablo 4.3'te verilmiştir. **Oligohidramniyos, birinci trimester tarama testi grubunda 56 (%2,0) hasta, ikinci trimester tarama test grubunda 126 (%2,25) hastada görülerek en sık karşılaşılan plasenta ilişkili komplikasyon olmuştur.**

Birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastalarda GHT, kronik HT, preeklampsi, süperempoze preeklampsi, eklampsi HELLP sendromu gibi gebeliğin hipertansif komplikasyonlarının dağılımı Tablo 4.4'te verilmiştir. **Birinci trimester tarama testi yapılan grupta GHT (54 hasta ile %1,93), ikinci trimester tarama testi yapılan grupta ise preeklampsi (48 hasta ile %0,86) en sık görülen hipertansif komplikasyon olmuştur.**

	Birinci Trimester Tarama Testi		İkinci Trimester Tarama Testi	
	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)
IUGR	42	1,5	6	0,11
SGA	36	1,3	4	0,07
Makrozomi	42	1,5	98	1,75
Oligohidramniyos	56	2,0	126	2,25
Anhidramniyos	2	0,07	6	0,11
Polihidramniyos	36	1,3	64	1,14
Plasenta previa	12	0,43	34	0,61
Plasenta dekolmanı	2	0,07	14	0,25
Normal	2576	91,83	5238	93,71
Toplam	2804	100	5590	100

Tablo 4.3 Birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastalarda plasenta ilişkili komplikasyonların dağılımı

	Birinci Trimester Tarama Testi		İkinci Trimester Tarama Testi	
	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)
GHT	54	1,93	26	0,47
Kronik HT	26	0,93	44	0,79
Preeklampsi	38	1,35	48	0,86
Süperempoze preeklampsi	2	0,07	6	0,11
Eklampsi	2	0,07	4	0,07
HELLP sendromu	0	0	4	0,07
Normal	2682	95,65	5458	97,63
Toplam	2804	100	5590	100

Tablo 4.4 Birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastalarda gebeliğin hipertansif komplikasyonlarının dağılımı

Birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastaların PPRM, PROM ve koryoamniyoniti kapsayan erken membran rüptürüne ilişkin özelliklerinin dağılımı Tablo 4.5'te verilmiştir. **Birinci trimester tarama testi yapılan grupta PROM (42 hasta ile %1,5) en sık karşılaşılan erken membran rüptürüne ilişkin komplikasyon olmuştur.**

Birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastaların GDMA1, GDMA2, Tip 1 ve Tip 2 DM kapsayan gebeliğin diyabetik komplikasyonlarına ilişkin özelliklerinin dağılımı Tablo 4.6'da verilmiştir. **Birinci trimester tarama testi yapılan grupta GDMA1 (80 hasta ile %2,85), ikinci trimester tarama testi yapılan grupta ise Tip 2 DM (16 hasta ile %0,28) en sık görülen diyabetik komplikasyon olmuştur.**

	Birinci Trimester Tarama Testi		İkinci Trimester Tarama Testi	
	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)
PPROM	12	0,43	2	0,03
PROM	42	1,5	0	0
Koryoamniyonit	0	0	2	0,03
Normal	2750	98,07	5586	99,94
Toplam	2804	100	5590	100

Tablo 4.5 Birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastalarda erken membran rüptürüne bağlı komplikasyonların dağılımı

	Birinci Trimester Tarama Testi		İkinci Trimester Tarama Testi	
	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)
GDM A1	80	2,85	4	0,07
GDM A2	22	0,78	0	0
Tip 1 DM	24	0,86	2	0,035
Tip 2 DM	18	0,64	16	0,28
Normal	2660	94,87	5568	99,6
Toplam	2804	100	5590	100

Tablo 4.6 Birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastalarda gebeliğin diyabetik komplikasyonlarının dağılımı

4.2 Birinci Trimester Down Sendromu Tarama Testinde Kullanılan Biyokimyasal Belirteçler İle Olumsuz Gebelik Sonuçları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Birinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastalar; normal hastalar ile GHT, kronik HT, preeklampsi, süperempoze preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromunu kapsayan gebeliğin hipertansif komplikasyonlarına sahip hastalar olmak üzere alt gruplara ayrıldığında ve bu gruplar maternal serum PAPP-A MoM ve β -hCG MoM değerleri açısından karşılaştırıldığında; Tablo 4.7'de verildiği gibi belirli gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur.

Yapılan analiz sonucunda, **süperempoze preeklampsi hasta grubunda ölçülen maternal serum PAPP-A MoM değerinin; GHT ($p<0.0001$), kronik HT ($p=0.027$), preeklampsi ($p=0.005$) ve normal hasta grubundaki ($p<0.0001$) PAPP-A MoM değerlerine göre daha düşük olduğu görülmüştür.** Ayrıca; **eklampsi hasta grubunda ölçülen PAPP-A MoM değeri de, GHT, kronik HT, preeklampsi ve normal (hepsi için, $p<0.0001$) hasta gruplarında ölçülen PAPP-A MoM değerlerinden daha yüksek bulunmuştur.**

Aynı grupları maternal serum β -hCG MoM değerleri açısından karşılaştırdığımızda ise; **süperempoze preeklampsi hasta grubundaki değer; GHT ($p=0.003$), kronik HT ($p=0.011$), eklampsi ($p=0.039$) ve normal hasta grubundaki ($p=0.005$) β -hCG MoM değerlerine göre daha yüksek olduğu** ortaya konulmuştur. Ayrıca; **preeklampsi hasta grubunda ölçülen β -hCG MoM değerinin normal hasta grubundakinden ($p=0.049$) daha yüksek olduğu da görülmüştür.**

Gebeliğin hipertansif komplikasyonlarına sahip hastaların alt grupları kendi aralarında ve normal hasta grubu ile maternal serum PAPP-A MoM ve β -hCG MoM değerleri açısından karşılaştırıldıklarında; yukarıda verilen sonuçların dışında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Birinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastalar; normal hastalar ile GDMA1, GDMA2, Tip 1 ve tip 2 DM olmak üzere gebeliğin diyabetik komplikasyonlarına sahip hastalar olacak şekilde alt gruplara ayrıldığında ve bu gruplar maternal serum PAPP-A MoM ve β -hCG MoM değerleri açısından karşılaştırıldığında; Tablo 4.7'de görüldüğü gibi **normal hasta grubunda ölçülen maternal serum PAPP-A MoM değerinin; GDMA1 (p=0.006) ve GDMA2 (p=0.025) hasta gruplarındaki PAPP-A MoM değerlerine göre daha yüksek olduğu görülmüştür.**

Yukarıda verilen gruplar dışında maternal serum PAPP-A MoM ve β -hCG MoM değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan grup görülmemiştir.

Birinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastalar; normal hastalar ile PROM, PPRM ve koryoamniyonit olmak üzere erken membran rüptürüne bağlı komplikasyonlara sahip hastalar şeklinde alt gruplara ayrıldığında ve bu gruplar maternal serum PAPP-A MoM ve β -hCG MoM değerleri açısından karşılaştırıldığında Tablo 4.7'de verilen sonuçlara ulaşılmıştır.

Yapılan analiz sonucunda; **normal hasta grubunda ölçülen maternal serum PAPP-A MoM değerinin, PPRM hasta grubundakinden (p=0.005) ve maternal serum β -hCG MoM değerinin de PROM hasta grubundakinden (p=0.001) daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.**

Tablo 4.5 ve 4.7'de görüldüğü üzere **koryoamniyonit grubunda kayıtlı hasta olmadığı için analiz yapılamamıştır.** Yukarıda belirtilen gruplar dışında maternal serum PAPP-A MoM ve β -hCG MoM değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan grup görülmemiştir.

Birinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastalar; normal hastalar ile IUGR, SGA, makrozomi, oligohidramniyos, anhidramniyos, polihidramniyos, plasenta previa ve plasenta dekolmanını kapsayan gebeliğin plasenta ilişkili komplikasyonlarına sahip hastalar şeklinde alt gruplara ayrıldığında ve bu gruplar maternal serum PAPP-A MoM ve β -hCG MoM

değerleri açısından karşılaştırıldığında Tablo 4.7'de görüldüğü gibi **makrozomi hasta grubunda ölçülen maternal serum PAPP-A MoM değerinin; IUGR (p=0.042) ve normal hasta gruplarındaki (p<0.0001) PAPP-A MoM değerlerine göre daha yüksek olduğu görülmüştür.**

Yukarıda verilen gruplar dışında maternal serum PAPP-A MoM ve β -hCG MoM değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan grup görülmemiştir.

Term ve preterm doğumlar birinci trimester Down sendromu tarama testinde kullanılan maternal serum belirteçlerinden PAPP-A MoM değerleri açısından karşılaştırıldığında; **preterm doğum grubunda maternal serum PAPP-A MoM (p=0,011) değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür.** Diğer taraftan **gruplar arasında β -hCG MoM değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark (p=0,479) saptanmamıştır.**

	Birinci Trimester Tarama Testi		İkinci Trimester Tarama Testi		
	PAPP-A (p)	β -hCG (p)	AFP (p)	uE3 (p)	β -hCG (p)
GHT-Süperempoze Preeklampsi	<0.0001*	0.003*	0.634	0.052	<0.0001*
GHT-Eklampsi	<0.0001*	0.998	0.999	1.000	1.000
Kronik HT-Süperempoze Preeklampsi	0.027*	0.011*	0.514	0.461	0.006*
Kronik HT-Eklampsi	<0.0001*	0.986	1.000	0.951	0.992
Preeklampsi-Süperempoze Preeklampsi	0.005*	0.058	0.920	0.283	0.222
Preeklampsi-Eklampsi	<0.0001*	0.835	0.960	0.979	0.637
Süperempoze Preeklampsi-Normal	<0.0001*	0.005*	0.537	0.347	0.001*
Eklampsi-Normal	<0.0001*	0.992	0.999	0.975	0.997
Preeklampsi-Normal	0.076	0.049*	0.616	1.000	0.001*
Süperempoze Preeklampsi-Eklampsi	1.000	0.039*	0.711	0.431	0.045*
GHT-Preeklampsi	0.991	0.068	0.935	0.951	0.002*
GDMA1-Normal	0.006*	0.997	1.000	0.468	0.873
GDMA2-Normal	0.025*	0.959	NA	NA	NA
Tip 1 DM-Tip 2 DM	1.000	0.996	0.002*	0.249	0.982
Tip 1 DM-Normal	1.000	1.000	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
PPROM-Normal	0.005*	0.992	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
PROM-Normal	0.216	0.010*	NA	NA	NA
Koryoamniyonit-Normal	NA	NA	<0.0001*	0.019*	<0.0001*
IUGR-Makrozomi	0.042*	0.785	1.000	1.000	0.992
Makrozomi-Normal	<0.0001*	1.000	1.000	0.272	1.000
Oligohidramniyos-Makrozomi	0.139	0.956	1.000	0.017*	1.000
Preterm Doğum	0.011*	0.479	<0.0001*	0.009*	<0.0001*

Tablo 4.7 Birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testinde kullanılan maternal serum belirteçleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişki

P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

* İstatistiksel olarak anlamlı. NA: Belirtilen grupta kayıtlı hasta olmadığı için istatistik analiz yapılmamıştır.

4.3 Birinci Trimester Down Sendromu Tarama Testinde Kullanılan Biyokimyasal Belirteçlerin Olumsuz Gebelik Sonuçlarını Öngörmeye Yeri

Birinci trimester Down sendromu tarama testinde kullanılan iki biyokimyasal belirtecin (PAPP-A ve β -hCG) maternal serum düzeylerinin MoM üzerinden değerleri olumsuz gebelik sonuçları olarak tanımlanan preterm doğum, GHT, preeklampsi, GDM, SGA, IUGR ve plasenta dekolmanını öngörme gücü incelendiğinde Tablo 4.8'de verilen sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçları analiz ettiğimizde aşağıdaki çıkarımları elde ederiz:

SGA ile komplike bir gebeliğin, normal bir gebeliğe göre daha düşük maternal serum PAPP-A MoM değerine sahip olma olasılığı %75,8 olarak bulunmuştur. SGA'yı öngörmeye en yüksek olasılık oranı (likelihood ratio, LR) 9,142 olarak alındığında maternal serum PAPP-A MoM düzeyi için kesme değeri 0,7525 MoM olarak hesaplanır. Maternal serum PAPP-A MoM değeri 0,7525 MoM'un altında olduğunda SGA ile komplike gebelikler **%100 duyarlılık ve %10,9 özgüllük** ile saptanabilir. Buna göre; **AUC yüksek ve LR+ kuvvetli olduğu halde, duyarlılığın yüksek fakat özgüllüğün düşük olması nedeniyle maternal serum PAPP-A MoM değerinin SGA ile komplike olacak gebelikleri öngörmeye kullanılabilir bir değişken olmadığını söylemek mümkündür.**

Plasenta dekolmanı ile komplike bir gebeliğin, normal bir gebeliğe göre daha düşük maternal serum PAPP-A MoM değerine sahip olma olasılığı %74,3 olarak bulunmuştur. Plasenta dekolmanını öngörmeye en yüksek LR 9,555 olarak alındığında maternal serum PAPP-A MoM düzeyi için kesme değeri 0,6678 MoM olarak hesaplanır. Maternal serum PAPP-A MoM değeri 0,6678 MoM'un altında olduğunda plasenta dekolmanı ile komplike gebelikler **%100 duyarlılık ve %10,5 özgüllük** ile saptanabilir. Buna göre; **AUC yüksek ve LR+ kuvvetli olduğu halde, duyarlılığın yüksek fakat özgüllüğün düşük olması nedeniyle maternal serum PAPP-A MoM**

değerinin plasenta dekolmanı ile komplike olacak gebelikleri öngörmeye kullanılabılır bir değişken olmadığını söylemek mümkündür.

Çalışma kapsamında araştırılan 7 olumsuz gebelik sonucunun herhangi birini öngörmeye birinci trimester Down sendromu tarama testinde araştırılan maternal serum β -hCG MoM değeri için **AUC'ün düşük olması (AUC=0.5-0.6), maternal serum β -hCG MoM değerinin olumsuz gebelik sonuçlarını öngörmeye kullanılabılır bir değişken olmadığı sonucunu ortaya koymuştur.**

	papp-a			hCG		
	AUC	LR (+)	Kesme Değeri (MoM)	AUC	LR (+)	Kesme Değeri (MoM)
Preterm doğum	0,539	9,625	0,5890	0,523	9,605	0,6569
GHT	0,465	9,975	0,4592	0,555	9,928	0,4795
Preeklampsi	0,539	9,625	0,5800	0,523	9,625	0,6569
GDM	0,453	9,984	0,4566	0,499	9,923	0,4774
SGA	0,758	9,142	0,7525	0,352	9,142	0,5317
IUGR	0,543	9,998	0,4607	0,510	9,969	0,4774
Plasenta dekolmanı	0,743	9,555	0,6678	0,484	9,000	0,6527

Tablo 4.8 Birinci trimester Down sendromu tarama testinin olumsuz gebelik sonuçlarını öngörmedeki gücü, ROC analizi sonuçları verilmiştir

AUC: Area Under the Curve (Eğri altındaki alan)

LR: Likelihood Ratio (Olabilirlik Oranı)

4.4 İkinci Trimester Down Sendromu Tarama Testinde Kullanılan Biyokimyasal Belirteçler İle Olumsuz Gebelik Sonuçları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

İkinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastalar; normal hastalar ile GHT, kronik HT, preeklampsi, süperempoze preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromunu kapsayan gebeliğin hipertansif komplikasyonlarına sahip hastalar olmak üzere alt gruplara ayrıldığında ve bu gruplar maternal serum AFP MoM, uE3 MoM ve β -hCG MoM değerleri açısından karşılaştırıldığında; Tablo 4.7'de verilen sonuçlar elde edilmiştir.

Yapılan analizlerde; **gebeliğin hipertansif komplikasyonlarına sahip hastaların alt grupları arasında maternal serum AFP MoM ve uE3 MoM değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken, süperempoze preeklampsi hasta grubunda ölçülen maternal serum β -hCG MoM değerinin; GHT ($p<0.0001$), kronik hipertansiyon ($p=0.006$), eklampsi ($p=0.045$) ve normal hasta grubundaki ($p=0.001$) β -hCG MoM değerlerine göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca; preeklampsi hasta grubundaki β -hCG MoM değerinin de, GHT ($p=0.002$) ve normal hasta grubundakinden ($p=0.001$) daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur.**

Gebeliğin hipertansif komplikasyonlarına sahip hastaların alt grupları kendi aralarında ve normal hasta grubu ile maternal serum AFP MoM, uE3 MoM ve β -hCG MoM değerleri açısından karşılaştırıldıklarında; yukarıda verilen sonuçların dışında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

İkinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastalar; normal hastalar ile GDMA1, GDMA2, Tip 1 ve Tip 2 DM olmak üzere gebeliğin diyabetik komplikasyonlarına sahip hastalar şeklinde alt gruplara ayrıldığında ve bu gruplar maternal serum AFP MoM, uE3 MoM ve β -hCG MoM değerleri açısından karşılaştırıldığında; Tablo 4.7'de verilen sonuçlar elde edilmiştir.

Tip 1 DM grubundaki maternal serum AFP MoM, uE3 MoM ve β -hCG MoM değerlerinin her üçü de normal hasta grubunda ölçülen

değerlerden daha düşük olarak tespit edilmiştir (hepsi için, $p<0.0001$). Ayrıca, Tip 1 DM grubundaki maternal serum AFP MoM değerinin Tip 2 DM grubundakinden ($p=0.002$) daha düşük olduğu ortaya konulmuştur.

Tablo 4.6 ve 4.7'de görüldüğü üzere **GDMA2 grubunda kayıtlı hasta olmadığı için analiz yapılamamıştır.** Yukarıda verilen gruplar dışında maternal serum AFP MoM, uE3 MoM ve β -hCG MoM değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan grup görülmemiştir.

İkinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastalar; normal hastalar ile PROM, PPRM ve koryoamniyonit olmak üzere erken membran rüptürüne bağlı komplikasyonlara sahip hastalar şekilde alt gruplara ayrıldığında ve bu gruplar maternal serum AFP MoM, uE3 MoM ve β -hCG MoM değerleri açısından karşılaştırıldığında Tablo 4.7'de verilen sonuçlar elde edilmiştir.

Yapılan analiz sonucunda, **PPROM hasta grubundaki AFP MoM ve uE3 MoM değerleri normal hasta grubundaki değerlerden (her ikisi için de $p<0.0001$) daha yüksekken, β -hCG MoM değeri normal hasta grubundakinden ($p<0.0001$) daha düşük olarak tespit edilmiştir.** Ayrıca; **koryoamniyonit hasta grubundaki AFP MoM ve uE3 MoM değerleri normal hasta grubundaki değerlerden (sırası ile $p<0.0001$ ve $p=0.019$) daha düşükken, β -hCG MoM değeri normal hasta grubundakinden ($p<0.0001$) daha yüksek olarak ölçülmüştür.**

Tablo 4.5 ve 4.7'de görüldüğü üzere **PROM grubunda kayıtlı hasta olmadığı için analiz yapılamamıştır.** Yukarıda belirtilen gruplar dışında maternal serum AFP MoM, uE3 MoM ve β -hCG MoM değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan grup görülmemiştir.

İkinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastalar; normal hastalar ile IUGR, SGA, makrozomi, oligohidramniyos, anhidramniyos, polihidramniyos, plasenta previa ve plasenta dekolmanını kapsayan gebeliğin plasenta ilişkili komplikasyonlarına sahip hastalar şeklinde alt gruplara ayrıldığında ve bu gruplar maternal serum AFP MoM, uE3 MoM ve β -hCG

MoM değerleri açısından karşılaştırıldığında Tablo 4.7'de görüldüğü gibi; **oligohidramniyos hasta grubunda ölçülen uE3 MoM değeri makrozomi grubundakinden (p=0.017) daha düşük olarak tespit edilmiştir.**

Yukarıda verilen gruplar dışında maternal serum AFP MoM, uE3 MoM ve ve β -hCG MoM değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan grup görülmemiştir.

Term ve preterm doğumlar ikinci trimester Down sendromu tarama testinde kullanılan maternal serum belirteçlerinden AFP MoM ve β -hCG MoM değerleri açısından karşılaştırıldığında; **preterm doğum grubunda her iki belirtecin de term gruba göre daha düşük olduğu (p<0,0001) tespit edilmiştir.** Benzer Şekilde **preterm doğum grubunda uE3 MoM değerleri term doğum grubundan daha düşük (p=0,009) olarak llmştir.**

4.5 İkinci Trimester Down Sendromu Tarama Testinde Kullanılan Biyokimyasal Belirteçlerin Olumsuz Gebelik Sonuçlarını ngrmede Yeri

İkinci trimester Down sendromu tarama testinde kullanılan üç biyokimyasal belirtecin (AFP, uE3 ve hCG) maternal serum düzeylerinin MoM üzerinden değerleri olumsuz gebelik sonuçları olarak tanımlanan preterm doğum, GHT, preeklampsi, GDM, SGA, IUGR ve plasenta dekolmanını predikte etme gücü incelendiğinde Tablo 4.9'da verilen sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçları analiz ettiğimizde aşağıdaki çıkarımları elde ederiz:

SGA ile komplike bir gebeliğin, normal bir gebeliğe göre daha düşük maternal serum AFP MoM değerine sahip olma olasılığı %71,0 olarak bulunmuştur. SGA'yı öngörmede en yüksek LR 9,666 olarak alındığında maternal serum AFP MoM düzeyi için kesme değeri 0,5937 MoM olarak hesaplanır. Maternal serum AFP MoM değeri 0,5937 MoM'un altında olduğunda SGA ile komplike gebelikler **%100 duyarlılık ve %10,3 özgüllük** ile saptanabilir. Buna göre; **AUC yüksek ve LR+ kuvvetli olduğu halde, duyarlılığın yüksek fakat özgüllüğün düşük olması nedeniyle maternal**

serum AFP MoM değerinin SGA ile komplike olacak gebelikleri öngörmeye kullanılabilir bir değişken olmadığını söylemek mümkündür.

IUGR ile komplike bir gebeliğin, normal bir gebeliğe göre daha düşük maternal serum AFP MoM değerine sahip olma olasılığı %70,3 olarak bulunmuştur. IUGR'ı öngörmeye en yüksek LR 9,611 olarak alındığında maternal serum AFP MoM düzeyi için kesme değeri 0,5937 MoM olarak hesaplanır. Maternal serum AFP MoM değeri 0,5937 MoM'un altında olduğunda IUGR ile komplike gebelikler **%100 duyarlılık ve %10,4 özgüllük** ile saptanabilir. Buna göre; **AUC yüksek ve LR+ kuvvetli olduğu halde, duyarlılığın yüksek fakat özgüllüğün düşük olması nedeniyle maternal serum AFP MoM değerinin IUGR ile komplike olacak gebelikleri öngörmeye kullanılabilir bir değişken olmadığını söylemek mümkündür.**

GHT ile komplike bir gebeliğin, normal bir gebeliğe göre daha düşük maternal serum AFP MoM değerine sahip olma olasılığı %75,4 olarak bulunmuştur. GHT'u öngörmeye en yüksek LR 9,142 olarak alındığında maternal serum AFP MoM düzeyi için kesme değeri 0,5917 MoM olarak hesaplanır. Maternal serum AFP MoM değeri 0,5917 MoM'un altında olduğunda GHT ile komplike gebelikler **%100 duyarlılık ve %10,9 özgüllük** ile saptanabilir. Buna göre; **AUC yüksek ve LR+ kuvvetli olduğu halde, duyarlılığın yüksek fakat özgüllüğün düşük olması nedeniyle maternal serum AFP MoM değerinin GHT ile komplike olacak gebelikleri öngörmeye kullanılabilir bir değişken olmadığını söylemek mümkündür.**

Preeklampsi ile komplike bir gebeliğin, normal bir gebeliğe göre daha düşük maternal serum AFP MoM değerine sahip olma olasılığı %64,6 olarak bulunmuştur. Preeklampsiyi öngörmeye en yüksek LR 7,0 olarak alındığında maternal serum AFP MoM düzeyi için kesme değeri 0,5917 MoM olarak hesaplanır. Maternal serum AFP MoM değeri 0,5917 MoM'un altında olduğunda preeklampsi ile komplike gebelikler **%66,7 duyarlılık ve %9,5 özgüllük** ile saptanabilir. Buna göre; **AUC yüksek ve LR+ orta kuvvetli olduğu halde, duyarlılığın ve özgüllüğün düşük olması nedeniyle**

maternal serum AFP MoM değerinin preeklampsi ile komplike olacak gebelikleri öngörmeye kullanılabılır bir değişken olmadığını söylemek mümkündür.

Plasenta dekolmanı ile komplike bir gebeliğin, normal bir gebeliğe göre daha düşük maternal serum AFP MoM değerine sahip olma olasılığı %69 olarak bulunmuştur. Plasenta dekolmanını öngörmeye en yüksek LR 9,555 olarak alındığında maternal serum AFP MoM düzeyi için kesme değeri 0,5937 MoM olarak hesaplanır. Maternal serum AFP MoM değeri 0,5937 MoM'un altında olduğunda plasenta dekolmanı ile komplike gebelikler **%100 duyarlılık ve %10,5 özgüllük** ile saptanabilir. Buna göre; **AUC yüksek ve LR+ orta kuvvetli olduğu halde, duyarlılığın yüksek fakat özgüllüğün düşük olması nedeniyle maternal serum AFP MoM değerinin plasenta dekolmanı ile komplike olacak gebelikleri öngörmeye kullanılabılır bir değişken olmadığını söylemek mümkündür.**

SGA ile komplike bir gebeliğin, normal bir gebeliğe göre daha düşük maternal serum uE3 MoM değerine sahip olma olasılığı %79,6 olarak bulunmuştur. SGA'yı öngörmeye en yüksek LR 9,666 olarak alındığında maternal serum uE3 MoM düzeyi için kesme değeri 0,6678 MoM olarak hesaplanır. Maternal serum uE3 MoM değeri 0,6678 MoM'un altında olduğunda SGA ile komplike gebelikler **%100 duyarlılık ve %10,3 özgüllük** ile saptanabilir. Buna göre; **AUC yüksek ve LR+ kuvvetli olduğu halde, duyarlılığın yüksek fakat özgüllüğün düşük olması nedeniyle maternal serum uE3 MoM değerinin SGA ile komplike olacak gebelikleri öngörmeye kullanılabılır bir değişken olmadığını söylemek mümkündür.**

GHT ile komplike bir gebeliğin, normal bir gebeliğe göre daha düşük maternal serum uE3 MoM değerine sahip olma olasılığı %68,4 olarak bulunmuştur. GHT'u öngörmeye en yüksek LR 9,142 olarak alındığında maternal serum uE3 MoM düzeyi için kesme değeri 0,7525 MoM olarak hesaplanır. Maternal serum uE3 MoM değeri 0,7525 MoM'un altında olduğunda GHT ile komplike gebelikler **%100 duyarlılık ve %10,9 özgüllük**

ile saptanabilir. Buna göre; **AUC yüksek ve LR+ kuvvetli olduğu halde, duyarlılığın yüksek fakat özgüllüğün düşük olması nedeniyle maternal serum uE3 MoM değerinin GHT ile komplike olacak gebelikleri öngörmeye kullanılabılır bir değişken olmadığını söylemek mümkündür.**

SGA ile komplike bir gebeliğin, normal bir gebeliğe göre daha düşük maternal serum β -hCG MoM değerine sahip olma olasılığı %84,5 olarak bulunmuştur. SGA'yı öngörmeye en yüksek LR 9,666 olarak alındığında maternal serum β -hCG MoM düzeyi için kesme değeri 0,6169 MoM olarak hesaplanır. Maternal serum β -hCG MoM değeri 0,6169 MoM'un altında olduğunda SGA ile komplike gebelikler **%100 duyarlılık ve %10,3 özgüllük** ile saptanabilir. Buna göre; **AUC yüksek ve LR+ kuvvetli olduğu halde, duyarlılığın yüksek fakat özgüllüğün düşük olması nedeniyle maternal serum β -hCG MoM değerinin SGA ile komplike olacak gebelikleri öngörmeye kullanılabılır bir değişken olmadığını söylemek mümkündür.**

Preeklampsi ile komplike bir gebeliğin, normal bir gebeliğe göre daha yüksek maternal serum β -hCG MoM değerine sahip olma olasılığı %70,4 olarak bulunmuştur. Preeklampsiyi öngörmeye en yüksek LR 9,0 olarak alındığında maternal serum β -hCG MoM düzeyi için kesme değeri 0,5317 MoM olarak hesaplanır. Maternal serum β -hCG MoM değeri 0,5317 MoM'un üzerinde olduğunda preeklampsi ile komplike gebelikler **%100 duyarlılık ve %11,1 özgüllük** ile saptanabilir. Buna göre; **AUC yüksek ve LR+ kuvvetli olduğu halde, duyarlılığın yüksek fakat özgüllüğün düşük olması nedeniyle maternal serum β -hCG MoM değerinin preeklampsi ile komplike olacak gebelikleri öngörmeye kullanılabılır bir değişken olmadığını söylemek mümkündür.**

GHT ile komplike bir gebeliğin, normal bir gebeliğe göre daha yüksek maternal serum β -hCG MoM değerine sahip olma olasılığı %69,9 olarak bulunmuştur. GHT'u öngörmeye en yüksek LR 9,142 olarak alındığında maternal serum β -hCG MoM düzeyi için kesme değeri 0,5317 MoM olarak hesaplanır. Maternal serum β -hCG MoM değeri 0,5317 MoM'un üzerinde

olduğunda GHT ile komplike gebelikler **%100 duyarlılık ve %10,9 özgüllük** ile saptanabilir. Buna göre; **AUC yüksek ve LR+ kuvvetli olduğu halde, duyarlılığın yüksek fakat özgüllüğün düşük olması nedeniyle maternal serum β -hCG MoM değerinin GHT ile komplike olacak gebelikleri öngörmeye kullanılabılır bir değişken olmadığını söylemek mümkündür.**

IUGR ile komplike bir gebeliğin, normal bir gebeliğe göre daha düşük maternal serum β -hCG MoM değerine sahip olma olasılığı %69,2 olarak bulunmuştur. IUGR'ı öngörmeye en yüksek LR 9,611 olarak alındığında maternal serum β -hCG MoM düzeyi için kesme değeri 0,6169 MoM olarak hesaplanır. Maternal serum β -hCG MoM değeri 0,6169 MoM'un altında olduğunda IUGR ile komplike gebelikler **%100 duyarlılık ve %10,4 özgüllük** ile saptanabilir. Buna göre; **AUC yüksek ve LR+ kuvvetli olduğu halde, duyarlılığın yüksek fakat özgüllüğün düşük olması nedeniyle maternal serum β -hCG MoM değerinin IUGR ile komplike olacak gebelikleri öngörmeye kullanılabılır bir değişken olmadığını söylemek mümkündür.**

Plasenta dekolmanı ile komplike bir gebeliğin, normal bir gebeliğe göre daha düşük maternal serum β -hCG MoM değerine sahip olma olasılığı %74,4 olarak bulunmuştur. Plasenta dekolmanını öngörmeye en yüksek LR 9,611 olarak alındığında maternal serum β -hCG MoM düzeyi için kesme değeri 0,6169 MoM olarak hesaplanır. Maternal serum β -hCG MoM değeri 0,6169 MoM'un altında olduğunda plasenta dekolmanı ile komplike gebelikler **%100 duyarlılık ve %10,4 özgüllük** ile saptanabilir. Buna göre; **AUC yüksek ve LR+ kuvvetli olduğu halde, duyarlılığın yüksek fakat özgüllüğün düşük olması nedeniyle maternal serum β -hCG MoM değerinin plasenta dekolmanı ile komplike olacak gebelikleri öngörmeye kullanılabılır bir değişken olmadığını söylemek mümkündür.**

Çalışma kapsamında araştırılan preterm doğum ve GDM'i öngörmeye ikinci trimester Down sendromu tarama testinde araştırılan **maternal serum AFP, uE3 ve β -hCG MoM değerleri için AUC'ün düşük olması (AUC=0.4-0.6),**

bu belirteçlerin preterm doğumu ve GDM'i öngörmede kullanılabilir birer değişken olmadıkları sonucunu ortaya koymuştur.

	AFP			uE3			hCG		
	AUC	LR (+)	Kesme Değeri (MoM)	AUC	LR (+)	Kesme Değeri (MoM)	AUC	LR (+)	Kesme Değeri(MoM)
Preterm doğum	0,545	9,974	0,5564	0,463	9,966	0,6617	0,547	9,997	0,5160
GHT	0,754	9,142	0,5917	0,684	9,142	0,7525	0,699	9,142	0,5317
Preeklampsi	0,646	7,000	0,5917	0,175	8,400	0,6569	0,704	9,000	0,5317
GDM	0,515	9,842	0,5607	0,265	5,500	0,7482	0,375	6,841	0,5069
SGA	0,710	9,666	0,5937	0,796	9,666	0,6678	0,845	9,666	0,6169
IUGR	0,703	9,611	0,5937	0,479	9,611	0,6678	0,692	9,611	0,6169
Plasenta dekolmanı	0,690	9,555	0,5937	0,287	9,611	0,6338	0,744	9,611	0,6169

Tablo 4.9 İkinci trimester Down sendromu tarama testinin olumsuz gebelik sonuçlarını öngörmedeki gücü, ROC analizi sonuçları verilmiştir

5. TARTIŞMA

Trizomi 21 olarak da bilinen Down sendromu 800-1000 doğumda bir görülmekte olup, en sık görülen ölümcül olmayan trizomidir (1). Sendromun rölatif olarak sık görülmesi, mental retardasyon ve pek çok organı etkileyen malformasyonları beraberinde getirmesi araştırmacıları sendromun prenatal dönemde tarama testleri ile tespit edilmesine yöneltmiştir. Yüksek tespit hızları ve düşük yanlış pozitiflik hızları ile Down sendromu tarama testlerinin gelişimi, Down sendromlu doğumları üzerinde büyük etki oluşturmuştur.

Ülkemizde de bu kapsamda rutin gebelik takibine 20. gebelik haftasından önce başvuran tüm hastalara prenatal anöploidi tarama testleri yapılmaktadır. Çok sayıda gebenin tarama programına alınması, hastaların rutin gebe takibi için hastane başvurularındaki artış ve doğumların büyük oranda hastane ortamında gerçekleşmesi; olumsuz şekilde sonuçlanan gebeliklerin erken haftalardan itibaren izlemine olanak sağlamıştır. Çok sayıda gebeye ulaşım sağlanması açısından da prenatal anöploidi tarama testleri bir fırsat olarak düşünülebilir.

Down sendromu tarama programı kapsamında, maternal yaşa bağlı risk kapsamında yorumlanan birinci trimesterde uygulanan kombine test ve ikinci trimesterde uygulanan üçlü test sıklıkla tercih edilmektedir. Kombine test NT'nin sonografik ölçümü, gestasyonel yaşla birleştirilen maternal serumda PAPP-A ve serbest veya total β -hCG ölçümünü içerirken; üçlü test BPD'nin (biparietal çap) sonografik ölçümü, gestasyonel yaşla birleştirilen maternal serumda AFP, uE3 ve β -hCG'nin ölçümüne dayanmaktadır. Kombine test %5 yanlış pozitiflik hızı ile Down sendromlu fetusların %85'ini tespit ederken; üçlü test %7 yanlış pozitiflik hızı ile Down sendromlu fetusların %85'ini tespit eder (17-19). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Maternal-Fetal Tıp Ünitesi'nde rutin gebelik takibi kapsamında birinci trimesterde başvuran hastalara kombine test yapılırken; ikinci trimesterde başvuran hastalara üçlü test yapılmaktadır.

Her ne kadar tarama testlerinin temel amacı Down sendromunu tespit etmek olsa da, anormal maternal serum tarama sonuçları diğer kromozomal ve anatomik anormallikler için artmış riskin yanı sıra bazı olumsuz gebelik sonuçları ile de ilişkilidir. Literatürde Down sendromu tarama testi belirteçlerinin bireysel düşük veya yüksek düzeyleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi tanımlayan çalışmalar sıklıkla yer almaktadır. Bununla birlikte, belirteç düzeylerinde anormallik saptandığında, hangi türde bir izlem ya da girişimsel protokolün gebelik sonuçlarını iyileştirebileceği hususunda belirsizlik sürmektedir.

Bu kapsamda, tarama testleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasında bir ilişki kurulabilirse, erken dönemde riskli olduğu tespit edilen gebelikler daha yakın gözlem altında tutularak gebelik sonuçları iyileştirilebilir.

Çalışmamızda, Down sendromu taramasında kullanılan birinci ve ikinci trimester tarama testlerinde bakılan maternal serum belirteçleri ile gebeliğin hipertansif komplikasyonları (GHT, kronik HT, preeklampsi, süperempoze preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromu), plasenta ile ilişkili komplikasyonlar (IUGR, SGA, makrozomi, oligohidramniyos, anhidramniyos, polihidramniyos, plasenta previa ve plasenta dekolmanı), erken membran rüptürü (PPROM, PROM ve koryoamniyonit), gebeliğin diyabetik komplikasyonları (GDMA1, GDMA2, Tip1 ve Tip 2 DM) ve preterm doğumu kapsayan 5 önemli olumsuz gebelik sonucu arasındaki ilişkiyi tespit etmek amaçlanmıştır. Bu çalışma ile gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde araştırılan maternal serum belirteçlerinin anormal düzeyleri ile gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan olumsuz gebelik sonuçlarını öngörmeyi, yüksek riskli olduğu düşünülen hasta gruplarının rutin gebelik takibinin ötesinde, yakın takip altına alınmasını ve gebelik sonuçlarının iyileştirilebilmesini ve komplikasyonların önlenmesini sağlayacak bir takip protokolü geliştirilmesini amaçladık.

Çalışmaya alınan hastalar birinci ve ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılan hastalar olarak iki ana gruba ayrıldı. Gruplar kendi içinde

olumsuz gebelik sonucu olarak değerlendirilen gebeliğin hipertansif komplikasyonları (GHT, kronik HT, preeklampsi, süperempoze preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromu), plasenta ile ilişkili komplikasyonlar (IUGR, SGA, makrozomi, oligohidramniyos, anhidramniyos, polihidramniyos, plasenta previa ve plasenta dekolmanı), erken membran rüptürü (PPROM, PROM ve koryoamniyonit), gebeliğin diyabetik komplikasyonları (GDMA1, GDMA2, Tip1 ve Tip 2 DM) ve preterm doğum olacak şekilde 5 alt grupta incelendi. Her iki ana grup demografik özellikler açısından incelendi, ardından olumsuz gebelik sonuçlarının her biri ile maternal serum biyokimyasal belirteçlerinin düzeyleri arasındaki ilişki ve maternal serum belirteçlerinin olumsuz gebelik sonuçlarını öngörmeye kullanılabildiği olup olmadıkları araştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 2804'üne (%33,4) birinci trimester Down sendromu tarama testi, 5590'ına (%66,6) ise ikinci trimester Down sendromu tarama testi yapılmıştır. Buna göre hastalara ağırlıklı olarak ikinci trimester tarama testi yapıldığı söylenebilir. Bu sonuca hastaların gebelik takibine sıklıkla ikinci trimesterde başvurmasının neden olduğu kanısındayız.

Birinci ve ikinci trimester tarama testi yapılan hasta grupları sayı olarak oldukça farklı olmakla birlikte (birinci trimester tarama testi grubundaki 2804 hastaya karşılık; ikinci trimester tarama testi grubundaki 5590 hasta), bu iki grubun anne yaşı, gebelik sayısı, doğum haftaları ve doğum ağırlıklarını içeren demografik özellikleri açısından benzer olduğunu söylemek mümkündür.

Birinci ve ikinci trimester tarama testi grupları olumsuz gebelik sonuçları açısından incelendiğinde şu sonuçlara ulaşıldı:

Oligohidramniyos hem birinci trimester tarama testi grubunda (%2), hem de ikinci trimester tarama testi grubunda (%2,25) en sık karşılaşılan plasenta ilişkili komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde, oligohidramniyosun 34. gebelik haftasından sonra %2.3 sıklığa sahip olduğu

bildirilmiştir (57). Bizim çalışma grubumuzdaki oligohidramniyos sıklığı literatürle uyumlu görünmektedir.

Birinci trimester tarama testi yapılan grupta GHT'un (%1,93), ikinci trimester tarama testi yapılan grupta ise preeklampsinin (%0,86) en sık görülen hipertansif komplikasyon olduğu görülmüştür. Literatürde gebeliğin hipertansif komplikasyonlarının tüm gebeliklerin %5-10'unda görüldüğü, preeklampsinin ise yaklaşık %3-10 sıklığa sahip olduğu bildirilmiştir (58). Bizim çalışma grubumuzda gebeliğin hipertansif komplikasyonlarının daha az görülmesi ilk olarak gebeliğin hipertansif komplikasyonları açısından yüksek riskli hastaların gebeliklerinin preeklampsi, eklampsi ve HELLP sendromu gibi komplikasyonlar ortaya çıkmadan sonlandırılmasına, ikinci olarak ise kayıtların yetersiz oluşuna bağlı olabilir.

Grupları gebeliğin erken membran rüptürüne bağlı komplikasyonlar açısından değerlendirdiğimizde, birinci trimester tarama testi yapılan grupta PROM'un (%1,5) en sık karşılaşılan erken membran rüptürüne ilişkin komplikasyon olduğunu tespit ettik. Literatürde 24-34. gebelik haftaları arasında PROM sıklığı %1.7 olarak bildirilmiştir (59). Bizim çalışma grubumuzdaki PROM sıklığı literatürle uyumlu görünmektedir. İkinci trimester tarama testi yapılan grupta ise çok az sayıdaki hastada PPRM ve koryoamniyonit görülmesi verilerin eksik kaydedilmesinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Birinci trimester tarama testi yapılan grupta GDMA1 (%2,85), ikinci trimester tarama testi yapılan grupta ise Tip 2 DM (%0,28) en sık görülen diyabetik komplikasyon olduğu ortaya konulmuştur. Literatürde ABD'de 2003 yılında 1000 gebenin 48'inde (%4,8) gebeliğin diyabetik nedenlerle komplike olduğu bildirilmiştir (60). Bu oran bizim çalışma grubumuzdaki sıklığın çok üzerindedir. Bu durum verilerin eksik kaydedilmiş olabileceğini ya da hastaların bir kısmında rutin diyabet taramasının yapılmamış olabileceğini düşündürmektedir.

Birinci trimester tarama testi yapılan grupta doğumların %10,3'ü preterm iken, bu oran ikinci trimester tarama testi grubunda %12,5 idi. Preterm

doğum sıklığının her iki grupta da benzer olduğu söylenebilir. ABD’de 2003 yılında bildirilen preterm doğum hızı %12.3’tür (61). Bizim çalışma grubumuzdaki preterm doğum hızı literatürle uyumlu görünmektedir.

Bu sonuçlar ışığında; preterm doğumun hem birinci trimester hem de ikinci trimester tarama testi grubunda tüm olumsuz gebelik sonuçları arasında en sık karşılaşılan komplikasyon olduğunu söyleyebiliriz.

Literatürde, birinci trimesterde düşük maternal serum PAPP-A MoM düzeyleri ile GHT arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yer almaktadır (24,62,63). Benzer biçimde maternal serumda ölçülen anormal β -hCG MoM değerleri ile GHT arasında da ilişki olduğu bildirilmiştir (64,65). Brameld KJ ve ark. tarafından gerçekleştirilen 22695 hastayı kapsayan birinci trimester maternal serum belirteçleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada; düşük PAPP-A MoM değerleri ile GHT ve preeklampsi gibi bazı hipertansif komplikasyonlar arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (66). Yine aynı çalışmada düşük ya da yüksek β -hCG MoM değerleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasında her hangi bir ilişkiye rastlanmamıştır (66). Ong CY ve ark. tarafından gerçekleştirilen 5297 hastayı kapsayan birinci trimester belirteçleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir başka çalışmada ise; PAPP-A MoM ve β -hCG MoM değerlerinin GHT grubunda belirgin derecede daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır (62). Sorensen TK ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise yüksek β -hCG MoM değerleri ile GHT arasında bir ilişki olduğundan bahsedilmiştir (67). Wenstrom KD ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da ikinci trimesterde yüksek β -hCG MoM değerleri ile GHT arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir (68). Diğer taraftan pek çok çalışmada da β -hCG MoM’un olumsuz gebelik sonuçlarını öngörmeye zayıf bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır (37,69). Bu verilere göre; maternal serumda araştırılan PAPP-A MoM ve β -hCG MoM değerleri ile gebeliğin hipertansif komplikasyonları arasında net bir ilişki kurmak mümkün görünmemektedir. Bizim çalışmamızda; maternal serum PAPP-A MoM değerlerinin süperempoze preeklampsi ile komplike olan gebeliklerde normal gebeliklere göre daha

düşük, öte yandan eklampsi ile komplike gebeliklerde normal gebeliklere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Maternal serum β -hCG MoM değerlerinin hem birinci trimesterde hem de ikinci trimesterde süperempoze preeklampsi ve preeklampsi ile komplike olan gebeliklerde normal gebeliklere göre daha yüksek olduğu sonuçlarına ulaşılmıştır. Bununla birlikte, maternal serum AFP MoM ve uE3 MoM değerleri ile gebeliğin hipertansif komplikasyonları arasında bir ilişki gösterilememiştir. Yine bizim çalışmamıza göre; hem birinci hem de ikinci trimester belirteçlerinin düzeylerinin normal hastalar ile GHT, kronik HT ve HELLP sendromu gelişen hastaları ayırt etmede yardımcı olamadığı da tespit edilmiştir. Gebeliğin hipertansif komplikasyonları gelişecek hastaları öngörmeye bu belirteçleri kullandığımızda; özgüllükleri düşük (yaklaşık %10) olduğu için toplum taraması için kullanılabilir birer test olmadığı kanaatindeyiz.

Literatürde, birinci trimesterde yetersiz plasentasyonun maternal serumda düşük PAPP-A ve β -hCG MoM değerlerine neden olduğu görülmektedir. Yetersiz plasental gelişimin klinik yansıması olan preterm doğum, preeklampsi ve yetersiz fetal gelişim (IUGR ve SGA gibi) bu nedenle birinci trimesterde düşük maternal serum belirteçleri ile birliktelik gösteriyor olabilir. Serum belirteçlerinin bu anormal seyri; ilk trimesterdeki düşük değerlerin yetersiz plasentasyon ve küçük plasentadan, ikinci trimesterdeki yüksek değerlerin ise hipoperfüzyona yanıt olarak hormonların artan üretimi olası mekanizması ile açıklanmıştır (62).

Literatürde, birinci trimesterde düşük maternal serum PAPP-A MoM düzeyleri ile GDMA1 ve GDMA2 arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olduğunu görmekteyiz (24,62,63). Brameld KJ ve ark. ise düşük ya da yüksek maternal serum β -hCG MoM değerleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasında herhangi bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (66). Ong CY ve ark. da maternal serum PAPP-A MoM değerlerinin gestasyonel ve pregestasyonel DM gruplarında belirgin derecede daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (62). Aynı çalışmada, maternal serum β -hCG MoM değerlerinin gestasyonel DM grubunda belirgin derecede düşük olduğu sonucuna da varılmıştır (62). Bizim

çalışmamızda; maternal serum PAPP-A MoM değerlerinin gestasyonel DM ile komplike olan gebeliklerde normal gebeliklere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, maternal serum AFP MoM, uE3 MoM ve β -hCG MoM değerlerinin Tip 1 DM ile komplike olan gebeliklerde normal gebeliklere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Buna göre; bizim çalışmamızda ulaştığımız sonuçların literatürle uyumlu olduğu söylenebilir. Şu noktaya dikkat edilmelidir ki; maternal serum belirteçleri gebeliğin diyabetik komplikasyonları gelişecek hastaları öngörmede kullanıldığında; özgüllüklerinin düşük olduğu görülmüştür. Bu da maternal serum belirteçlerinin toplum taraması için kullanılabilir birer test olmadığı sonucunu ortaya koymuştur.

Brameld KJ ve ark. tarafından yapılan çalışmada düşük PAPP-A MoM değerleri ile PPRM arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (66). Yine aynı çalışmada düşük ya da yüksek β -hCG MoM değerleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasında her hangi bir ilişki olmadığı da bildirilmiştir (66). Bizim çalışmamızda; maternal serum PAPP-A MoM değerlerinin PPRM ile komplike olan gebeliklerde normal gebeliklere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu literatürle uyumludur. Çalışmamızda literatürden farklı olarak; maternal serum β -hCG MoM değerlerinin PROM ve PPRM ile komplike olan gebeliklerde normal gebeliklere göre daha düşük olduğu, maternal serum AFP MoM ve uE3 MoM değerlerinin ise PPRM ile komplike olan gebeliklerde normal gebeliklere göre daha yüksek olduğu sonuçlarını elde ettik. Bu sonuçların ışığında, normal hastalar ile gebeliğin erken membran rüptürüne bağlı komplikasyonları gelişecek hastaları ayırt etmede hem birinci hem de ikinci trimester tarama testinde kullanılan maternal serum belirteçlerinin yararlı olabileceği söylenebilir. Öte yandan bu belirteçlerin gebeliğin erken membran rüptürüne bağlı komplikasyonları gelişecek hastaları ayırt etmede düşük özgüllüğe sahip olmaları, toplum taraması için henüz uygun olmadığını da düşündürmektedir.

Literatürde birinci trimesterde düşük PAPP-A MoM düzeyleri ile IUGR ve düşük doğum ağırlığı arasında ilişki olduğunu gösteren çok sayıda çalışma

yer almaktadır (24,26,62,63,70-72). Ayrıca maternal serumda ölçülen anormal β -hCG MoM değerleri ile plasenta dekolmanı arasında ilişki olduğu da bildirilmiştir (64,65). Brameld KJ ve ark. tarafından yapılan çalışmada; düşük PAPP-A MoM değerleri ile IUGR arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (66). Maternal serum PAPP-A MoM değerlerinin IUGR grubunda belirgin derecede daha düşük olduğu Ong CY ve ark. tarafından bildirilmiştir (62). 800 hastayı kapsayan bir başka çalışmada SGA ile maternal serum PAPP-A MoM ve β -hCG MoM değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı öne sürülmüştür (73). Lieppman RE ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yüksek β -hCG MoM değerleri ile düşük doğum ağırlığı ve IUGR arasında bir olduğu ileri sürülmüştür (74). Spencer K tarafından bir başka çalışmada; IUGR grubu ile normal hasta grubu arasında AFP MoM ve β -hCG MoM değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklı olmadığı sonucu elde edilmiştir (37). Pergament E ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise, IUGR grubunda AFP MoM değerlerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (75). Öte yandan, Chapman SJ ve ark. ve Dungan JS ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda IUGR ile yüksek AFP MoM değerleri arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varılmış, bu tür gebeliklerin yakın takibi önerilmemiştir (76,77). Önderoğlu LS ve Kabukçu A tarafından yapılan çalışmada ise, açıklanamayan β -hCG MoM yüksekliği olan gebeliklerin IUGR için yüksek riskli oldukları, bu tür gebeliklerin antenatal dönemde yakın takibinin uygun olacağı bildirilmiştir (78). Diğer taraftan Mikic TS ve Johnson P tarafından yapılan çalışmada yüksek β -hCG MoM ile olumsuz gebelik sonuçları arasında bir ilişki gösterilememiştir (79). Bu durumda; literatürde düşük ya da yüksek maternal serum belirteçleri ile gebeliğin plasental komplikasyonları arasında net bir ilişki olmadığı ve böyle bir durum tespit edildiğinde takip protokolünde değişikliğe gidilip gidilmemesi ile ilgili net bir görüş birliği olmadığı söylenebilir. Bizim çalışmamızda; makrozomi ile komplike gebeliklerde maternal serum PAPP-A MoM değerlerinin normal gebeliklere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Öte yandan normal hastalar ile IUGR, SGA, oligohidramniyos, anhidramniyos, polihidramniyos, plasenta previa ve plasenta dekolmanı gibi önemli perinatal morbidite ve mortalite

sebebi komplikasyon gelişen hastalar arasında maternal serum belirteçleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Bizim çalışma sonuçlarımız ve literatürün ışığında; belirteçlerin düşük ya da yüksek düzeylerinin gebeliğin plasenta ilişkili komplikasyonları gelişecek hastaları ayırt etmede henüz yeterli olmadığı ve toplum taramasında kullanılamayacağı söylenebilir.

Pek çok çalışmada, birinci trimesterde düşük PAPP-A MoM değerleri ile preterm doğum arasında ilişki olduğunu gösterilmiştir (22,24,26,62,63,72). Benzer çalışmalarda maternal serumda ölçülen anormal β -hCG MoM değerleri ile preterm doğum arasında da ilişki olduğu bildirilmiştir (64,65). Brameld KJ ve ark. düşük PAPP-A değerleri ile preterm doğum arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir (66). Ong CY ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada; PAPP-A MoM değerlerinin preterm doğum grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklı olmadığı sonucuna varılmıştır (62). Johnson MR ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise; düşük PAPP-A MoM değerleri ile preterm doğum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bildirilirken, Pedersen JF ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada böyle bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır (80,81). Morssink LP ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise preterm doğum ile maternal serum PAPP-A MoM ve β -hCG MoM değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı öne sürülmüştür (73). Lieppman RE ve ark. yapılan bir çalışmada yüksek β -hCG MoM değerleri ile preterm doğum arasında bir olduğu ileri sürülmüştür (74). Wenstrom KD ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da ikinci trimesterde yüksek β -hCG MoM değerleri ile preterm doğum arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir (68). Diğer taraftan pek çok çalışmada da β -hCG MoM'un olumsuz gebelik sonuçlarını öngörmeye zayıf bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır (37,69). Spencer K tarafından yapılan bir çalışmada; preterm doğum grubunda term doğum grubuna göre AFP MoM değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu, β -hCG MoM değerlerinin ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı sonucuna varılmıştır (37). Pergament E ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada preterm doğum grubunda AFP MoM değerlerinin daha yüksek olduğu

bildirilmiştir (75). Önderoğlu LS ve Kabukçu A tarafından yapılan çalışmada ise, açıklanamayan β -hCG MoM yüksekliği olan gebeliklerin preterm doğum açısından yüksek riskli oldukları, bu tür gebeliklerin antenatal dönemde yakın takibinin uygun olacağı bildirilmiştir (78). Diğer taraftan Mikic TS ve Johnson P tarafından yapılan çalışmada yüksek β -hCG MoM ile olumsuz gebelik sonuçları arasında bir ilişki gösterilememiştir (79). Liu SS ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, preterm doğumun yüksek β -hCG MoM değerleri olan grupta daha sık görüldüğü sonucuna ulaşılmıştır (64). Görüldüğü gibi; literatürde preterm doğum ile komplike olacak gebelikleri öngörmede maternal serum belirteçlerinin yerini araştıran pek çok çalışma vardır. Ancak hepsinde farklı sonuçlara ulaşılmış, riskli olduğu gösterilen gebeliklerin takip protokolleri ile ilgili net bir fikir birliği oluşmamıştır. Bizim çalışmamızda; bazı çalışmalar ile uyumlu olarak preterm doğum ile komplike olan gebeliklerde term gebeliklere göre daha düşük maternal serum PAPP-A MoM, AFP MoM, β -hCG MoM ve uE3 MoM düzeyleri olduğunu tespit ettik. Ancak bu sonuçlara göre yüksek riskli olduğu farz edilen hastalarda nasıl bir takip protokolü geliştirilmesi ve böyle bir protokol uygulandığı takdirde gebelik sonuçlarında iyileşme olup olmayacağı hususunda belirsizlik sürmektedir.

Literatüre baktığımızda, maternal serumdaki düşük PAPP-A MoM değerleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasında net ve kesin bir ilişki kurmak mevcut verilerle oldukça zor görünmektedir. Örneğin, Johnson MR ve ark. tarafından yapılan çalışmada; düşük PAPP-A MoM değerleri ile preterm doğum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bildirilirken, Pedersen JF ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada böyle bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır (80,81). Morssink LP ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise preterm doğum ve SGA ile maternal serum PAPP-A MoM ve β -hCG MoM değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı öne sürülmüştür (73). Bu sonuçların ışığında, düşük PAPP-A değerlerinin olumsuz gebelik sonuçlarını öngörmede bağımsız bir değişken olarak kullanımı hususunda belirsizlikler olduğu sonucuna varılabilir (66). Bazı araştırmacılarca, birinci trimesterde düşük PAPP-A MoM değerleri olan

hastaların yakın takibi önerilirken; başka bazı araştırmacılar tarafından bu görüş desteklenmemektedir (22,24,25,72,82-84).

Yaron Y ve ark. tarafından yapılan çalışmada da benzer biçimde ilk trimesterde yüksek ya da düşük maternal serum β -hCG MoM değerleri ile spontan abortus dışında her hangi bir olumsuz gebelik sonucu arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır (71).

Ranta KJ ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada 2844 gebenin birinci trimester belirteçleri olan PAPP-A MoM ve β -hCG MoM değerleri ile preterm doğum, preeklampsi, SGA ve plasenta dekolmanından oluşan dört olumsuz gebelik sonucu arasındaki ilişki incelenmiş, sonuç olarak preeklampsi preterm doğum ve SGA gruplarında maternal serum PAPP-A MoM değerleri belirgin düşükken, plasenta dekolmanı ile normal hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (85). Aynı çalışmada maternal serum β -hCG MoM değerleri SGA, preeklampsi ve preterm doğum gruplarında belirgin düşük olarak ölçülmüş, fakat aynı farklılık PAPP-A MoM değerlerinde olduğu gibi plasenta dekolmanı grubunda görülmemiştir (85).

van Ravenswaaij R ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise birinci trimester maternal serum PAPP-A MoM ve β -hCG MoM değerleri ve sigara içimi, maternal kilo gibi özellikler kullanılarak geliştirilen bir lojistik regresyona dayanan olumsuz gebelik sonuçlarını öngörme kuralı oluşturulmuş, ancak analizler sonucunda düşük doğum ağırlığı, ölü doğum, GHT ve preterm doğumu öngörmede serum belirteçleri yetersiz kalmıştır (86).

Hourrier S ve ark. tarafından yapılan bir derleme literatürü iyi biçimde özetlemektedir. Olumsuz gebelik sonuçlarından biri olan preeklampsi yaklaşık %2 sıklığa sahip olup maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasında yer aldığı belirtilmiştir (87). Düşük PAPP-A MoM değerlerinin düşük doğum ağırlığı riskini 2,6-3,2 kat arttırdığı bildirilmiştir (87). Maternal serum β -hCG MoM değerleri için ise benzer sonuçlar izlenmemiştir (87). Gebeliklerin yaklaşık %5'ini komplike eden preterm doğum kronik akciğer hastalığı, beyin hasarı ve enfeksiyöz morbiditeye neden olduğu için

erken tanısı klinik olarak büyük önem taşımaktadır. Aynı çalışmada düşük PAPP-A değerlerinin preterm doğum riskini 2,1-2,9 kat arttırdığı bildirilmiştir (87). Ancak benzer bir ilişki β -hCG MoM için gösterilememiştir (87). Spencer CA ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise düşük maternal serum PAPP-A MoM değerleri olan hastalarda preeklampsi ve GHT gelişme riski 2 kat artmış olarak bulunmuşken, yüksek PAPP-A MoM değerleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasında her hangi bir ilişki bildirilmemiştir (25,88,89).

Literatürde, maternal serum AFP MoM değerlerinin ilk kez nöral tüp defekti taramasında kullanıldığı 1970'li yıllardan itibaren, eşlik eden nöral tüp defekti ya da karın ön duvarı gelişim kusuru olmayan gebeliklerde yüksek maternal serum AFP değerleri ile düşük doğum ağırlığı, IUGR, preterm doğum gibi olumsuz gebelik sonuçları arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (53,90). Bunun yanı sıra, ikinci trimesterde yüksek β -hCG MoM değerleri ile preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, IUGR, neonatal ve fetal ölüm gibi bazı olumsuz gebelik sonuçları arasında da bir ilişki olduğu belirtilmiştir (74-78,91,92). Ancak bu sonuçların ışığında, maternal serum belirteçlerinin olumsuz gebelik sonuçlarını öngörmeye kullanılıp kullanılamayacağı hususunda belirsizlikler vardır.

Spencer K tarafından yapılan 30252 hastayı kapsayan ikinci trimester tarama testinde kullanılan maternal serum belirteçleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmada; preterm doğum grubunda term doğum grubuna göre maternal serum AFP MoM değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu, β -hCG MoM değerlerinin ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı sonucuna varılmıştır (37). Aynı çalışmada IUGR grubu ile normal hasta grubu arasında AFP MoM ve β -hCG MoM değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklı olmadığı sonucu elde edilmiştir (37).

Spencer K'nın belirttiği gibi yüksek riskli gebeliklerin ne zaman ve hangi sıklıkta izleneceği ve bu takiplerde hangi belirteçlerin kullanılacağı belirli protokollerle netliğe kavuşturulmalıdır (21). Mevcut veriler, tek başına

belirteçlere dayanarak gebe takip protokollerinde değişikliğe gidilmesini desteklememektedir. Maternal serum belirteçleri, uterin arter Doppler çalışmaları ya da ADAM12 veya farklı anjiojenik faktörler ile birleştirilerek seçilmiş gruplarda yakın takipte ilerleyen zamanlarda klinikte yer bulabilir (33,70,93,94).

Bizim çalışmamızda, serum belirteçleri ile bazı olumsuz gebelik sonuçları arasında oldukça güçlü bir ilişki olduğu sonucu elde edilmiştir. Diğer yandan bu belirteçlerin olumsuz gebelik sonuçları için duyarlılık ve özgüllüklerinin düşük olması; belirteçlerin olumsuz gebelik sonuçları açısından toplum taramasında rutin takip protokollerinde değişikliğe gidilmesini gerektirecek kuvvette olmadığı sonucunu ortaya koymaktadır. Çalışmamızda duyarlılık ve özgüllüğün düşük olması pek çok nedenden kaynaklanmış olabilir. Bunlar arasında; çalışmanın retrospektif bir çalışma olarak dizayn edilmiş olması ve verilerin kaydedilmesi sırasında bazı verilerin kaybolmuş olması yer almış olabilir. Diğer taraftan literatür ile kendi çalışmamızı karşılaştırdığımızda çalışmamızın diğer çalışmalardan daha güçsüz olmadığını da görmekteyiz.

Çalışmamızda, maternal serum belirteçleri ile pek çok olumsuz gebelik sonucu arasında ilişki olduğunu göstermiş olmamıza rağmen, prediktif değerlerin düşük olması normal gebeliklerin olası riskler açısından daha yakın takibini henüz desteklememektedir. Her hastanın gebelik izlemi, hastanın klinik özelliklerine göre kişiselleştirilmelidir. Literatürde bulunan bilgiler ve elde ettiğimiz bulgular ışığında, maternal serum belirteçlerinin düzeylerine göre gebelik komplikasyonlarına yakalanma olasılığı yüksek olan hastalar için uygun takip ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerektiği kanısındayız. Erken tanı, prospektif takip ve yönetimin öneminin bu konuda da ön plana çıktığını düşünmekteyiz. Maternal serum belirteçleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi netleştirmek, yüksek riskli gebelerin daha yakın antenatal takibine olanak sağlayabilecek protokoller oluşturabilmemiz için prospektif, randomize kontrollü ve daha geniş hasta grubunu kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Bu çalışma ile gebeliğin birinci ve ikinci trimesterinde araştırılan maternal serum belirteçlerinin anormal düzeyleri ile gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan olumsuz gebelik sonuçlarını öngörmeyi, yüksek riskli olduğu düşünülen hasta gruplarının rutin gebelik takibinin ötesinde, yakın takip altına alınmasını ve gebelik sonuçlarının iyileştirilebilmesini ve komplikasyonların önlenmesini sağlayacak bir takip protokolü geliştirilmesi amaçlanmıştır.
- Preterm doğum hem birinci trimester hem de ikinci trimester tarama testi grubunda tüm olumsuz gebelik sonuçları arasında en sık karşılaşılan komplikasyon olarak tespit edilmiştir.
- Gebeliğin hipertansif, diyabetik ve erken membran rüptürüne bağlı komplikasyonları gelişecek hastaları öngörmeye maternal serum belirteçlerini kullandığımızda; özgüllükleri düşük (yaklaşık %10) olduğu için toplum taraması için kullanılabilir birer test olmadığı kanaatini uyandırmıştır.
- Çalışmamızda; normal hastalar ile IUGR, SGA, oligohidramniyos, anhidramniyos, polihidramniyos, plasenta previa ve plasenta dekolmanı gibi önemli perinatal morbidite ve mortalite sebebi komplikasyon gelişen hastalar arasında maternal serum belirteçleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu durumda belirteçlerin düşük ya da yüksek düzeylerinin gebeliğin plasenta ilişkili komplikasyonları gelişecek hastaları ayırt etmede henüz yeterli olmadığı ve toplum taramasında kullanılamayacağı söylenebilir.
- Çalışmamızda preterm doğum ile komplike olan gebeliklerde term gebeliklere göre daha düşük maternal serum PAPP-A MoM, AFP MoM, β -hCG MoM ve uE3 MoM düzeyleri olduğunu tespit etmemiş olmamıza rağmen yüksek riskli olduğu farz edilen hastalarda nasıl bir takip protokolü geliştirilmesi ve böyle bir protokol uygulandığı takdirde gebelik sonuçlarında iyileşme olup olmayacağı hususunda belirsizlik sürmektedir.

- Mevcut veriler, tek başına belirteçlere dayanarak gebe takip protokollerinde değişikliğe gidilmesini desteklememektedir.
- Çalışmamızda belirteçlerin olumsuz gebelik sonuçları için duyarlılık ve özgüllüklerinin düşük olması; belirteçlerin olumsuz gebelik sonuçları açısından toplum taramasında rutin takip protokollerinde değişikliğe gidilmesini gerektirecek kuvvette olmadığı sonucunu ortaya koymaktadır.
- Maternal serum belirteçleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi netleştirmek, yüksek riskli gebelerin daha yakın antenatal takibine olanak sağlayabilecek protokoller oluşturabilmemiz için prospektif, randomize kontrollü ve daha geniş hasta grubunu kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Williams Obstetrics, 23 ed. F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, John C. Hauth, Dwight J. Rouse, Catherine Y. Spong. Sc 3. Antepartum Ch. 12 Genetics page: 267-270
2. Palomaki GE, Haddow JE, Beauregard LJ. Prenatal screening for Down's syndrome in Maine, 1980 to 1993. *N Engl J Med* 1996; 334:1409.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007; 110:1459.
4. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No. 77: Screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol* 2007; 109:217.
5. Resta RG. Changing demographics of advanced maternal age (AMA) and the impact on the predicted incidence of Down syndrome in the United States: Implications for prenatal screening and genetic counseling. *Am J Med Genet A* 2005; 133A:31.
6. Collins VR, Muggli EE, Riley M, ve ark. Is Down syndrome a disappearing birth defect? *J Pediatr* 2008; 152:20.
7. California Birth Defects Monitoring Program. www.cbdmp.org/bd_down_syn.htm. (Accessed on November 22, 2004).
8. Won RH, Currier RJ, Lorey F, Towner DR. The timing of demise in fetuses with trisomy 21 and trisomy 18. *Prenat Diagn* 2005; 25:608.
9. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999; 19:142.
10. Ekelund CK, Jørgensen FS, Petersen OB, ve ark. Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ* 2008; 337:2547.
11. Morris JK, Alberman E. Trends in Down's syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008:

- analysis of data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register. *BMJ* 2009; 339:b3794.
12. Egan JF, Smith K, Timms D, ve ark. Demographic differences in Down syndrome livebirths in the US from 1989 to 2006. *Prenat Diagn* 2011; 31:389.
 13. Peller AJ, Westgate MN, Holmes LB. Trends in congenital malformations, 1974-1999: Effect of prenatal diagnosis and elective termination. *Obstet Gynecol* 2004; 104:957.
 14. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Impact of prenatal diagnosis on livebirth prevalence of children with congenital anomalies. *Ann Genet* 2002; 45:115.
 15. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *J Med Screen* 2002; 9:2.
 16. Morris JK, De Vigan C, Mutton DE, Alberman E. Risk of a Down syndrome live birth in women 45 years of age and older. *Prenat Diagn* 2005; 25:275.
 17. Malone FD, Canick JA, Ball RH, ve ark. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:2001.
 18. Palomaki GE, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. A summary analysis of Down syndrome markers in the late first trimester. *Adv Clin Chem* 2007; 43:177.
 19. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, ve ark. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen* 2003; 10:56.
 20. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, ve ark. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:15.

21. Spencer K, Cowans NJ, Molina F, ve ark. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:147.
22. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of impending fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28:637.
23. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008; 28:7.
24. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, ve ark. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1446.
25. Goetzl L, Krantz D, Simpson JL, ve ark. Pregnancy-associated plasma protein A, free beta-hCG, nuchal translucency, and risk of pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2004; 104:30.
26. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, ve ark. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1452.
27. Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, ve ark. First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *JAMA* 2004; 292:2249.
28. Goetzinger KR, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. Association of first-trimester low PAPP-A levels with preterm birth. *Prenat Diagn* 2010; 30:309.
29. Fiddes JC, Goodman H. The cDNA for the beta-subunit of human chorionic gonadotropin suggests evolution of a gene by readthrough into the 3'-untranslated region. *Nature* 286 (5774): 684–7.

30. Alldred SK, Deeks JJ, Guo B, ve ark. Second trimester serum tests for Down's Syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 6:CD009925.
31. Fialova L, Malbohan IM. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects. *Bratisl Lek Listy*. 2002;103(6):194-205.
32. Williams Obstetrics, 23 ed. F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, John C. Hauth, Dwight J. Rouse, Catherine Y. Spong. Sc 3. Antepartum Ch. 13 Prenatal Diagnosis and Fetal Therapy page: 293
33. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, ve ark. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005; 25:949
34. Dugoff L, Society for Maternal-Fetal Medicine. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 2010; 115:1052.
35. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, ve ark. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 106:260.
36. Endres LK, Krotz S, Grobman WA. Isolated low second-trimester maternal serum beta-human chorionic gonadotropin is not associated with adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:755.
37. Spencer K. Second-trimester prenatal screening for Down syndrome and the relationship of maternal serum biochemical markers to pregnancy complications with adverse outcome. *Prenat Diagn* 2000; 20:652.
38. Chandra S, Scott H, Dodds L, ve ark. Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:775.
39. Lepage N, Chitayat D, Kingdom J, Huang T. Association between second-trimester isolated high maternal serum maternal serum human

- chorionic gonadotropin levels and obstetric complications in singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1354.
40. Tomasi TB. Structure and function of alpha-fetoprotein. *Annual review of medicine* 28: 453–65.
41. Mizejewski GJ. Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes, and conformational variants. *Experimental biology and medicine* 226 (5): 377–408.
42. Mizejewski GJ. Levels of alpha-fetoprotein during pregnancy and early infancy in normal and disease states. *Obstet Gynecol Surv* 58 (12): 804–26.
43. Krause TG, Christens P, Wohlfahrt J, ve ark. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and risk of adverse pregnancy outcome(1). *Obstet Gynecol* 2001; 97:277.
44. Baschat AA, Harman CR, Farid G, ve ark. Very low second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein: Association with high birth weight. *Obstet Gynecol* 2002; 99:531.
45. Schoen E, Norem C, O'Keefe J, ve ark. Maternal serum unconjugated estriol as a predictor for Smith-Lemli-Opitz syndrome and other fetal conditions. *Obstet Gynecol* 2003; 102:167.
46. Kowalczyk TD, Cabaniss ML, Cusmano L. Association of low unconjugated estriol in the second trimester and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1998; 91:396.
47. Craig WY, Palomaki G, Roberson M, Haddow JE. Further insights into implications of undetectable or very low unconjugated estriol in maternal serum during the second trimester. *Prenat Diagn* 2011; 31:616.
48. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, ve ark. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30:918.
49. Poon LC, Maiz N, Valencia C, ve ark. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:23.

50. Cuckle H, Sehmi I, Jones R. Maternal serum inhibin A can predict pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:1101.
51. Aquilina J, Barnett A, Thompson O, Harrington K. Second-trimester maternal serum inhibin A concentration as an early marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:131.
52. Lambert-Messerlian GM, Silver HM, Petraglia F, ve ark. Second-trimester levels of maternal serum human chorionic gonadotropin and inhibin a as predictors of preeclampsia in the third trimester of pregnancy. *J Soc Gynecol Investig* 2000; 7:170.
53. Wald NJ, Morris JK. Multiple marker second trimester serum screening for pre-eclampsia. *J Med Screen* 2001; 8:65.
54. Kang JH, Farina A, Park JH, ve ark. Down syndrome biochemical markers and screening for preeclampsia at first and second trimester: correlation with the week of onset and the severity. *Prenat Diagn* 2008; 28:704.
55. Chitayat D, Farrell SA, Huang T, ve ark. Double-positive maternal serum screening results for down syndrome and open neural tube defects: An indicator for fetal structural or chromosomal abnormalities and adverse obstetric outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:758.
56. Huang T, Hoffman B, Meschino W, ve ark. Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2010; 30:471.
57. Williams Obstetrics, 23 ed. F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, John C. Hauth, Dwight J. Rouse, Catherine Y. Spong. Sc 4. Labor and Delivery Ch. 21 Disorders of Amniotic Fluid Volume pages: 496-497
58. Williams Obstetrics, 23 ed. F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, John C. Hauth, Dwight J. Rouse, Catherine Y. Spong. Sc 7. Obstetrical Complications Ch. 34 Pregnancy Hypertension pages: 706-709

59. Williams Obstetrics, 23 ed. F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, John C. Hauth, Dwight J. Rouse, Catherine Y. Spong. Sc 7. Obstetrical Complications Ch. 36 Preterm Birth page: 818
60. Williams Obstetrics, 23 ed. F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, John C. Hauth, Dwight J. Rouse, Catherine Y. Spong. Sc 8. Medical and Surgical Complications Ch. 52 Diabetes page: 1104
61. Williams Obstetrics, 23 ed. F. Gary Cunningham, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, John C. Hauth, Dwight J. Rouse, Catherine Y. Spong. Sc 7. Obstetrical Complications Ch. 36 Preterm Birth page: 804
62. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. BJOG: Int J Obstet Gynaecol 2000; 107: 1265–1270. 5
63. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy- associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1762–1767.
64. Liu SS, Lee FK, Lee JL ve ark. Pregnancy outcomes in unselected singleton pregnant women with an increased risk of first-trimester Down's syndrome. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83: 1130–1134. 17
65. Souka AP, Pilalis A, Kavalakis I ve ark. Screening for major structural abnormalities at the 11- to 14-week ultrasound scan. Obstet Gynecol 2006; 194: 393–396.
66. Brameld KJ, Dickinson JE, O'Leary P, Bower C, Goldblatt J, Hewitt B, Murch A, Stock R. First trimester predictors of adverse pregnancy outcomes. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2008 Dec;48(6):529-35.

67. Sorensen TK, Williams MA, Zingheim RW, Clement SJ, Hickok DE Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin and subsequent pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:834–838.
68. Wenstrom KD, Owen J, Boots LR, DuBard MB Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1038–1041.
69. Raty R, Koskinen P, Alanen A, Irjala K, Matinlauri I, Ekblad U Prediction of pre-eclampsia with maternal mid-trimester total renin, inhibin A, AFP and free beta-hCG levels. *Prenat Diagn* 1999;19:122–127.
70. Cowans NJ, Spencer K. First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. *Prenat Diagn* 2007; 27: 264–271.
71. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2002; 22: 778–782.
72. Barrett SL, Bower C, Hadlow NC. Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenat Diagn* 2008; 28: 28–35.
73. Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW et al. Maternal serum levels of free human chorionic gonadotropin, pregnancy associated plasma protein A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. *Prenat Diagn* 1998; 18: 147-152.
74. 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. *Am J Obstet Gynecol* 1983;168:1852–1856.

75. Pergament E, Stein AK, Fiddler M, Cho NH, Kupferminc MJ. Adverse pregnancy outcome after a false-positive screen for Down syndrome using multiple markers. *Obstet Gynecol* 1995;86:255–8
76. Chapman SJ, Brumreid CG, Wenstrom KD, DuBard MB. 1997. Pregnancy outcomes following false positive multiple marker screening tests. *Am J Perinatol* 14: 475-478.
77. Dungan JS, Shulman LP, Phillips OP, Simpson JL, Meyer NL, Greengood C, Elias S. 1994. Positive serum screening for fetal Down syndrome does not predict adverse pregnancy outcome in absence of fetal aneuploidy. *J Soc Gynecol Invest* 1: 55-58.
78. Onderoglu LS, Kabukcu A. 1997. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin levels associated with adverse pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 56: 245±249.
79. Mikic TS, Johnson P. Second-trimester maternal serum beta-human chorionic gonadotrophin and pregnancy outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:598–600.
80. Johnson MR, Riddle AF, Grudzinskas JG, Sharma V, Collins WP, Nicolaides KH. Reduced circulating placental protein concentrations during the first trimester are associated with preterm labour and low birth weight. *Human Reprod* 1993; 8: 1942-1947.
81. Pedersen JF, Sorensen S, Molsted-Pedersen L. Serum levels of human placental lactogen, pregnancy-associated plasma protein A and endometrial secretory protein PP14 in first trimester of diabetic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:155–8.
82. Kwik M, Morris J. Association between first trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein-A and adverse pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43: 438–442.
83. Kavak ZN, Basgul A, Elter K, Uygur M, Gokaslan H. The efficacy of first-trimester PAPP-A and free beta-hCG levels for predicting adverse pregnancy outcome. *J Perinat Med* 2006; 34: 145–148.

84. Canini S, Prefumo F, Pastorino D ve ark. Association between birth weight and first-trimester free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fert Steril* 2008; 89: 174–178. 21
85. Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heinonen S. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Jul;157(1):48-52.
86. van Ravenswaaij R, Tesselaar-van der Goot M, de Wolf S, van Leeuwen-Spruijt M, Visser GH, Schielen PC. First-trimester serum PAPP-A and β -hCG concentrations and other maternal characteristics to establish logistic regression-based predictive rules for adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2011 Jan;31(1):50-7.
87. Hourrier S, Salomon LJ, Dreux S, Muller F. Screening for adverse pregnancy outcome at early gestational age. *Clin Chim Acta.* 2010,11;411(21-22):1547-52.
88. Cuckle HS, Arbuzova S, Spencer K, ve ark. Frequency and clinical consequences of extremely high maternal serum PAPP-A levels. *Prenat Diagn* 2003;23:385–8.
89. Spencer CA, Allen VM, Flowerdew G, Dooley K, Dodds L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn* 2008;28:1029–36.
90. Crandall BF, Matsumoto M. Risks associated with an elevated amniotic fluid alpha-fetoprotein level. *Am J Med Genet.* 1991;39(1):64-7.
91. Palacio M, Jouniaux E, Kingdom J, Dell E, Sheldrake A, Rodeck CH: Perinatal outcome in pregnancies with a positive serum screening for Down's syndrome due to elevated levels of free beta-human chorionic gonadotropin. *Ultra- sound Obstet Gynecol* 1999;13:58–62.

92. Walton DL, Norem CT, Schoen EJ, Ray GT, Colby CJ. Second-trimester serum chorionic gonadotropin concentrations and complications and outcome of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;341:2033–2038.
93. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P ve ark. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11–14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 135–140.
94. Stepan H, Geipel A, Schwarz F, Krämer T, Wessel N, Faber R. Circulatory soluble endoglin and its predictive value for preeclampsia in second-trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 175– 176.

EKLER

