T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İLK TRİMESTERDE İKİLİ TEST PARAMETRE SEVİYELERİNİN FETAL KARDİYAK ANOMALİLER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Hüseyin Can AKYAZICI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAŞAKŞEHİR ÇAM VE SAKURA ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İLK TRİMESTERDE İKİLİ TEST PARAMETRE SEVİYELERİNİN FETAL KARDİYAK ANOMALİLER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Hüseyin Can AKYAZICI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hakan ERENEL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2026

TEŞEKKÜR

Tüm asistanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimi, hekimliğe bakışı, bilimsel yaklaşımı ve kurumumuza kattığı vizyon ile bizlere her zaman örnek olan; eğitimin her aşamasında emeğini ve desteğini hissettiğimiz çok değerli Başhekimimiz ve Eğitim Sorumlumuz Sayın Prof. Dr. İbrahim Polat'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca cerrahi disiplini, mesleki birikimi ve engin tecrübesiyle gelişimimde büyük katkısı olan; bilgilerini her zaman büyük bir içtenlik ve sabırla paylaşan, yalnızca akademik anlamda değil insani yönüyle de örnek aldığım çok değerli bölüm şefim Sayın Prof. Dr. Berna Aslan'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecimin başlangıcından itibaren bilimsel bakış açısıyla yol gösteren, araştırmanın her aşamasında desteğini hissettiren, akademik yaklaşımı ve değerli katkılarıyla çalışmamın şekillenmesinde büyük emeği olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hakan Erenel'e teşekkür ederim.

Kadın hastalıkları ve doğum uzmanlığını tercih etmemde önemli bir yeri olan, mesleki duruşu, hekimlik anlayışı ve yaklaşımıyla örnek aldığım Sayın Doç. Dr. Barış Kaya'ya; uzmanlık eğitimim boyunca farklı bakış açıları, özgün yaklaşımları ve değerli deneyimleriyle gelişimime katkıda bulunan Sayın Prof. Dr. Banu Dane, Prof. Dr. İlkbal Temel Yüksel, Doç. Dr. Burak Yücel, Doç. Dr. Ali Selçuk Yeniocak, Doç. Dr. Mustafa Can Sivas, Doç. Dr. Can Tercan, Doç. Dr. Gülhan Güneş Elçi ve tüm değerli hocalarım teşekkür ederim; ayrıca birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm uzman abi ve ablalarıma da destekleri için minnettarım.

Asistanlık sürecinin yoğun temposunu, zorlu nöbetlerini ve unutulmaz anılarını birlikte paylaştığım, dayanışmanın, ekip olmanın ve dostluğun değerini birlikte öğrendiğim tüm kıdemlilerime, eşkıdemlerime ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan; hayatım boyunca sevgilerini, maddi ve manevi desteklerini hiç esirgemeyen, her koşulda bizi seven, fedakârlıklarını

her zaman hissettiğim canım annem Fatma Gülsen Akyazıcı'ya ve canım babam Orhan Akyazıcı'ya sonsuz teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, en zor zamanlarda desteğini hissettiren, varlığıyla bana güç veren biricik kardeşim Cansu Akyazıcı'ya ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Hüseyin Can AKYAZICI
İstanbul, 2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **vi**

TABLO DİZİNİ ..... **viii**

ŞEKİL DİZİNİ ..... **ix**

ÖZET ..... **x**

ABSTRACT ..... **xii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

1.1. AMAÇLAR 1

1.2. HİPOTEZ 2

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. KONJENİTAL KALP DEFEKTLERİ 3

2.1.1. Görülme Sıklığı ve Dağılımı 3

2.1.2. Risk Faktörleri 4

2.1.3. Genetik ve Çevresel Etkenler 5

2.1.4. Maternal Sağlık Durumunun Etkileri 5

2.2. İLK TRİMESTER TARAMA TESTLERİ 6

2.2.1. PAPP-A Biyokimyasal Belirteci 6

2.2.2. Serbest β-hCG Biyokimyasal Belirteci 7

2.2.3. Fetal Ense Saydamlığı (NT) 7

2.2.4. Kombine Testin Kullanım Alanları 8

2.2.5. Tarama Testlerinin Gelişim Süreci 9
2.3. PAPP-A, NT VE SERBEST β-hCG İLE FETAL ANOMALİ İLİŞKİSİ 9
2.3.1. Kardiyak Anomaliler ile İlişkiler 9
2.3.2. Diğer Yapısal Anomaliler ile İlişkiler 10
2.3.3. Kromozomal Anomaliler ile İlişkiler 10
2.4. FETAL EKOKARDİYOGRAFİ 11
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 12
3.1. ÇALIŞMA TÜRÜ VE YERİ 12
3.2. EVREN VE ÖRNEKLEM 12
3.3. DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ 13
3.3.1. Dahil Edilme Kriterleri 13
3.3.2. Dışlanma Kriterleri 13
3.4. VERİLERİN TOPLANMASI VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ 14
3.5. VERİ KAYDI VE VERİ YÖNETİMİ 15
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 15
3.7. ETİK İLKELER 17
4. BULGULAR 18
5. TARTIŞMA 26
5.1. GENEL DEĞERLENDİRME 26
5.2. PAPP-A DEĞERLERİ 26
5.3. β-hCG DÜZEYLERİ 27
5.4. NUKAL TRANSLUSENSİ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ 27

5.5. UMBİLİKAL ARTER PULSATİLİTE İNDEKSİ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ 29

5.6. PERİNATAL SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ 30

5.7. PLASENTAL DİSFONKSİYON HİPOTEZİ VE KOMBİNE BELİRTEÇ YAKLAŞIMI 31

5.8. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ VE SINIRLILIKLARI 32

6. SONUÇ 33

7. KAYNAKÇA 34

SİMGELER VE KISALTMALAR

AUC : Eğri altında kalan alan

ASD : Atriyal septal defekt

β-hCG : Beta insan koryonik gonadotropin

CHD : Congenital heart disease

CMV : Sitomegalovirüs

DM : Diabetes mellitus

FGR : Fetal büyüme kısıtlılığı

GA : Güven aralığı

GH : Gebelik haftası

HLHS : Hipoplastik sol kalp sendromu

ICSI : İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu

IGF : İnsülin benzeri büyüme faktörü

IVF : İn vitro fertilizasyon

KKH : Konjenital kalp hastalığı

LVOT : Sol ventrikül çıkış yolu

MoM : Medianın katları

NT : Nukal translusensi / fetal ense saydamlığı

OR : Odds oranı

PAPP-A : Gebelikle ilişkili plazma proteini-A

PlGF : Plasental büyüme faktörü

ROC : Receiver Operating Characteristic eğrisi

SBÜ : Sağlık Bilimleri Üniversitesi

TGA : Büyük arter transpozisyonu

TOF : Fallot tetralojisi

TORCH : Toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, herpes ve diğer enfeksiyonlar

UA PI : Umbilikal arter pulsatilite indeksi

UtA-PI : Uterin arter pulsatilite indeksi

VSD : Ventriküler septal defekt

YYBÜ : Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

SİMGELER

% : Yüzde

± : Ortalama ± standart sapma

< : Küçüktür

> : Büyüktür

≤ : Küçük eşittir

≥ : Büyük eşittir

p : İstatistiksel anlamlılık değeri

r : Korelasyon katsayısı

n : Olgu sayısı

β : Beta

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Grupların Demografik ve Obstetrik Özellikleri 19

Tablo 2. İlk Trimester Biyokimyasal ve Ultrasonografik Belirteçlerin Gruplara Göre Karşılaştırması..... 20

Tablo 3. Fetal Kardiyak Anomali Türlerinin Dağılımı 21

Tablo 4. VSD Olgularında İlk Trimester Belirteç Profili..... 22

Tablo 5. ROC Eğrisi Analizi — AUC, Duyarlılık ve Özgüllük Değerleri..... 23

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Birinci trimester ultrasonografide fetal ense saydamlığı (NT) ölçümünün midsagittal planda gösterilmesi 8

Şekil 2. Fetal kardiyak değerlendirmede renkli Doppler ultrasonografi görüntüleri. 11

Şekil 3. Tekil ve kombine belirteçlerin ROC eğrileri. AUC: Alan altı eğri. 24

Şekil 4. 39 vaka fetüsünde saptanan kardiyak anomali türlerinin dağılımı 24

Şekil 5. Kontrol, VSD ve diğer kardiyak anomali gruplarında belirteç dağılımları. . 25

Şekil 6. Umbilikal arter Doppler ölçümünde akım dalga formu ve pulsatilite indeksi değerlendirmesi 30

ÖZET

İLK TRİMESTERDE İKİLİ TEST PARAMETRE SEVİYELERİNİN FETAL KARDİYAK ANOMALİLER İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Majör konjenital kalp hastalıkları, perinatal morbidite ve mortalitenin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Bu çalışmada, ilk trimester taramasında değerlendirilen gebelikle ilişkili plazma proteini-A (PAPP-A), serbest beta insan koryonik gonadotropin (β-hCG) ve nukal translusensi (NT) parametrelerinin izole majör fetal kardiyak anomalilerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, ilk trimester tarama testine ait biyokimyasal ve ultrasonografik veriler değerlendirilmiştir. İzole majör fetal kardiyak anomalisi saptanan fetüslere ait PAPP-A, serbest β-hCG ve NT değerleri incelenmiş; bu parametrelerin izole majör fetal kardiyak anomalilerle ilişkisi analiz edilmiştir. Elde edilen veriler, söz konusu belirteçlerin fetal kardiyak anomalilerin erken dönemde öngörülmesindeki olası katkısını ortaya koymak amacıyla değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışma bulguları, izole majör fetal kardiyak anomalisi olan fetüslerde serbest β-hCG düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir. PAPP-A, NT ve UA-PI parametrelerinin tek başına ayırt edici gücü sınırlı olmasına rağmen, birlikte değerlendirildiklerinde tanısal performansa katkı sağladıkları saptanmıştır. Ayrıca PAPP-A <0,5 MoM olan olgularda düşük doğum ağırlığı oranının belirgin şekilde arttığı görülmüştür. Bu bulgular, kardiyak anomalili olgularda plasental ve vasküler işlev bozukluğunu destekleyen dolaylı veriler sunmaktadır.

Sonuç: Serbest β-hCG düşüklüğü izole majör fetal kardiyak anomalilerle anlamlı ilişki göstermiştir. PAPP-A, NT ve UA-PI parametrelerinin tek başına prediktif değeri sınırlı olsa da, kombine kullanımları erken dönemde riskli gebeliklerin belirlenmesine katkı sağlayabilir. Özellikle düşük PAPP-A düzeyleri, plasental yetersizlik ve düşük doğum ağırlığı açısından önemli bir erken belirteç olarak değerlendirilebilir. Elde edilen bulgular, izole majör fetal kardiyak anomalilerin plasental disfonksiyonun eşlik edebildiği bir feto-plasental etkilenim içinde ele alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler:İzole majör fetal kardiyak anomaliler, ilk trimester tarama, PAPP-A, serbest β-hCG, nukal translusensi, prenatal risk değerlendirmesi, plasental disfonksiyon

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN FIRST-TRIMESTER COMBINED SCREENING MARKERS AND ISOLATED MAJOR FETAL CARDIAC ANOMALIES

Objective: Major congenital heart diseases are among the leading causes of perinatal morbidity and mortality. This study aimed to investigate the relationship between pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A), free beta-human chorionic gonadotropin (free β-hCG), nuchal translucency (NT), and umbilical artery pulsatility index (UA-PI), which are evaluated during first-trimester screening, and isolated major fetal cardiac anomalies.

Materials and Methods: In this retrospective study, biochemical and ultrasonographic data obtained from first-trimester screening tests were evaluated. PAPP-A, free β-hCG, NT, and UA-PI values of fetuses diagnosed with isolated major fetal cardiac anomalies were examined, and the relationship between these parameters, fetal cardiac anomalies, and perinatal outcomes was analyzed. The data were assessed to determine the potential contribution of these markers to the early identification of high-risk pregnancies.

Results: The study findings showed that free β-hCG levels were significantly lower in fetuses with isolated major fetal cardiac anomalies compared with the control group. Although PAPP-A, NT, and UA-PI had limited discriminatory power when evaluated individually, their combined use contributed to diagnostic performance. In addition, the rate of low birth weight was markedly increased in cases with PAPP-A <0.5 MoM. These findings provide indirect evidence supporting placental and vascular dysfunction in cases with fetal cardiac anomalies.

Conclusion: Low free β-hCG levels were significantly associated with isolated major fetal cardiac anomalies. Although the individual predictive value of PAPP-A, NT, and UA-PI was limited, their combined use may contribute to the early identification of high-risk pregnancies. In particular, low PAPP-A levels may be considered an important early marker for placental insufficiency and low birth weight. These findings suggest that isolated major fetal cardiac anomalies should be evaluated

within the context of a feto-placental involvement spectrum that may be accompanied by placental dysfunction.

Keywords: isolated major fetal cardiac anomalies, first-trimester screening, PAPP-A, free β-hCG, nuchal translucency, prenatal risk assessment, placental dysfunction

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Majör konjenital kalp hastalıkları (KKH), doğumda en sık görülen yapısal anormallikler arasında yer almakta ve bebek ölümlerinin başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (30,31,33). Bu anomaliler, hafif düzeyde olup herhangi bir müdahale gerektirmeyen olgulardan, doğum sonrası acil cerrahi gerektiren ağır formlara kadar geniş bir yelpazede ortaya çıkabilmektedir (34,35). Prenatal tanı olanağı sunan ultrasonografi yöntemleri 1980'lerden beri fetal kardiyak anomalilerin saptanmasında kullanılmakta olup günümüzde özellikle fetal ekokardiyografi sayesinde risk sınıflaması yapılabilmekte, doğum ve neonatal bakım planlaması gerçekleştirilebilmektedir (32,34). İlk trimesterde rutin tarama sırasında hem biyokimyasal hem de ultrasonografik parametrelerin değerlendirilmesi, fetal kardiyak anomalilerin erken tespitinde anlamlı olabilir (25,29).

Literatürde majör KKH olgularında maternal serum gebeliğe bağlı plazma proteini-A (PAPP-A) düzeylerinin düşük olduğu; fetal ense saydamlığı (NT) değerlerinin ise arttığı bildirilmiştir (23,37). Bununla birlikte uterin arter pulsatilite indeksi (UtA-PI) değerlerinde belirgin değişiklik izlenmediği belirtilmiştir (37). Mevcut bulgular, fetal kardiyak defekt varlığında plasental fonksiyon bozukluğu olduğunu, ancak plasental perfüzyonun etkilenmediğini düşündürmektedir (23,37).

Büyük bir popülasyonda yapılan prospektif kayıt çalışmasında, KKH'li gebeliklerde NT değeri yüksek, PAPP-A seviyelerindeki düşüş ise konotrunkal ve valvüler defekt alt gruplarında belirgindir, LVOT defekt grubunda ise aynı eğilim görülmesine rağmen fark istatistiksel olarak daha zayıftır (37).

1.1. AMAÇLAR

Konjenital kalp defektleri, perinatal morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Fetal kardiyak anomalilerin prenatal dönemde erken tanınması, gebelik takibi ve perinatal yönetim açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın amacı, ilk trimester kombine tarama testinde değerlendirilen gebelikle ilişkili plazma proteini-A (PAPP-A), serbest beta insan koryonik gonadotropin (β-hCG) ve nukal translusensi (NT) parametrelerinin izole majör fetal

kardiyak anomalilerle ilişkisini araştırmak ve bu belirteçlerin erken dönem risk öngörüsündeki olası klinik katkısını değerlendirmektir.

1.2. HİPOTEZ

İzole majör fetal kardiyak anomalisi bulunan fetüslerde, ilk trimester kombine tarama testinde değerlendirilen PAPP-A, serbest β-hCG ve NT parametrelerinde anlamlı farklılıklar bulunduğu ve bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesinin prenatal dönemde erken risk belirlenmesine katkı sağlayabileceği hipotez edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KONJENİTAL KALP DEFEKTLERİ

Konjenital kalp defektleri, fetal yaşamın erken dönemlerinde gelişen ve prenatal ya da postnatal dönemde tanı alabilen yapısal kalp anomalileridir (30,31). Perinatal morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasında yer alan bu anomaliler, prenatal tanı ve perinatal yönetim açısından obstetrik pratiğin temel çalışma alanlarından birini oluşturmaktadır (33,34). Özellikle majör konjenital kalp defektleri, doğum sonrası erken dönemde ciddi hemodinamik bozukluklara yol açabilmeleri nedeniyle klinik açıdan ayrı bir önem taşımaktadır (34,35). Bu nedenle konjenital kalp defektlerinin gebeliğin erken döneminde öngörülebilmesi, uygun merkezlerde izlem, doğumun planlanması ve neonatal bakım olanaklarının önceden hazırlanması açısından büyük değer taşımaktadır (32,34).

Majör kardiyak anomaliler genel olarak konotrunkal defektler, sol ventrikül çıkış yolu defektleri ve kapak defektleri şeklinde sınıflandırılmaktadır (37). Konotrunkal grup içerisinde Fallot tetralojisi, büyük arter transpozisyonu, çift çıkışlı sağ ventrikül ve trunkus arteriozus; sol ventrikül çıkış yolu defektleri grubunda hipoplastik sol kalp sendromu, aort stenozu, aort koarktasyonu ve kesintili aort arkı; kapak defektleri grubunda ise atriyoventriküler septal defektler, triküspid kapak anomalileri, pulmoner stenoz veya atreziler ile Ebstein anomalisi yer almaktadır (37). Bu sınıflama, prenatal dönemde saptanan lezyonların sistematik biçimde değerlendirilmesini sağlamakta ve özellikle araştırmalarda izole majör anomalilerin tanımlanmasına katkı sunmaktadır (34,37).

2.1.1. Görülme Sıklığı ve Dağılımı

Gebelikte majör fetal kardiyak defektlerin görülme sıklığı; taramanın yapıldığı gebelik haftası, kullanılan görüntüleme yöntemi, olguların doğrulanma biçimi ve çalışma popülasyonunun özelliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (30,31,33). Prenatal dönemde saptanan kardiyak defektlerin neonatal muayene veya pediatrik kardiyoloji değerlendirmesi ile doğrulanması, tanısal güvenilirliği artırmakta ve yanlış pozitif olguların dışlanmasına olanak sağlamaktadır (32,34). Bu nedenle

literatürde bildirilen prevalans değerleri, yalnızca anomalinin sıklığını değil, aynı zamanda tarama stratejisinin etkinliğini de yansıtmaktadır (34).

Majör kardiyak anomalilerin dağılımı değerlendirildiğinde, bazı anomalilerin ilk trimesterde artmış nuchal translusensi ile daha sık ilişkili olduğu görülmektedir (1,18). Bununla birlikte, izole kardiyak defektleri inceleyen çalışmalarda kromozomal anomaliler, minör kardiyak lezyonlar ve normal varyantlar dışlanmakta; böylece yalnızca klinik açıdan önem taşıyan majör defektlerin dağılımı analiz edilmektedir (34,37). Bu yaklaşım, ilk trimester biyokimyasal ve ultrasonografik belirteçlerin izole kardiyak anomaliler ile ilişkisinin daha açık biçimde ortaya konmasına olanak tanımaktadır (23,37).

2.1.2. Risk Faktörleri

Konjenital kalp defektlerinin etiyolojisi multifaktöriyel olup genetik, epigenetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır (35,38). Aile öyküsü bulunan olgularda risk artışı bildirilmiş; ebeveynlerden birinde konjenital kalp hastalığı bulunmasının fetal kardiyak anomali riskini artırdığı gösterilmiştir (38). Benzer şekilde, önceki çocukta konjenital kalp defekti bulunması da sonraki gebeliklerde tekrarlama olasılığını yükseltmektedir (38). Bununla birlikte, yüksek riskli ailelerde dahi gebeliklerin büyük çoğunluğunun normal seyretmesi, etiyolojide tek bir belirleyici olmak dışında çok sayıda etkenin rol oynadığını düşündürmektedir (35,38).

Risk faktörleri yalnızca kalıtsal özelliklerle sınırlı değildir. Maternal diyabet, enfeksiyonlar, teratojen maruziyeti, folat eksikliği ve yardımcı üreme teknikleri gibi çok sayıda maternal ve çevresel etken de konjenital kalp defektleri ile ilişkilendirilmiştir (39-41). Erken embriyogenez döneminde maternal-plasental çevrede ortaya çıkan olumsuz değişikliklerin fetal kardiyak morfogenez üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (23,39). Bu nedenle risk faktörlerinin değerlendirilmesinde yalnızca fetal kalp gelişimi değil, aynı zamanda plasental gelişim ve maternal sistemik durum da birlikte ele alınmalıdır (23,39).

2.1.3. Genetik ve Çevresel Etkenler

Konjenital kalp defektlerinin önemli bir bölümü kromozomal anomaliler ve tek gen bozuklukları ile ilişkilidir (35). En sık bildirilen kromozomal anomaliler arasında trisomi 21, trisomi 18, trisomi 13 ve monosomi X yer almaktadır (35). Ayrıca 22q11 delesyonu, Williams-Beuren sendromu ve Noonan sendromu gibi genetik sendromlar da çeşitli kardiyak defektlerle ilişkilendirilmiştir (35). Söz konusu genetik bozukluklar, embriyonik kalp gelişiminde görev alan yolakları etkileyerek morfolojik ve fonksiyonel bozukluklara zemin hazırlayabilmektedir (35).

Çevresel etkenler de bu sürece katkıda bulunmaktadır. Maternal pregestasyonel diyabet, alkol kullanımı, isotretinoin ve bazı antiepileptik ilaçlar, pestisit ve toksin maruziyeti ile enfeksiyonlar, konjenital kalp defekti riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (39,40). Yardımcı üreme teknikleri ile oluşan gebeliklerde de kardiyak anomali riskinin artabileceği bildirilmektedir (41). Özellikle IVF/ICSI gebeliklerinde düşük PAPP-A düzeylerinin daha sık gözlenmesi, bu gebeliklerde plasental gelişimin ve biyokimyasal profilin farklılaşabileceğini düşündürmektedir (42).

2.1.4. Maternal Sağlık Durumunun Etkileri

Maternal sağlık durumu, fetal gelişim ve plasental yapı üzerinde belirleyici etkilere sahip önemli değişkenlerden biridir (39,40). Preeklampsi, diyabet, obezite ve yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebelikler, plasental yapı ve fonksiyonda meydana gelen değişikliklerle ilişkili bulunmuştur (8,40-42). Bu değişikliklerin bazıları fetal büyüme kısıtlılığı ve plasental disfonksiyon ile bağlantılı iken, bazıları uteroplasental perfüzyon korunmuş olsa dahi biyokimyasal belirteçlerde bozulma şeklinde ortaya çıkabilmektedir (3,37). Bu durum, maternal hastalıkların yalnızca dolaşım dinamiklerini değil, aynı zamanda plasental biyolojik işlevleri de etkileyebildiğini göstermektedir (36,37).

Maternal sağlık durumunun fetal kardiyak gelişimle ilişkisi, özellikle plasental patoloji ve biyokimyasal profil üzerinden değerlendirilmektedir (23,36,37). Düşük PAPP-A ve PlGF düzeyleri ile yüksek NT ölçümünün birlikte saptanması, maternal-fetal çevrede vasküler gelişim süreçlerinin bozulmuş olabileceğini düşündürmektedir (1,37). Buna karşın bazı olgularda uterin arter Doppler bulgularının normal olması,

bozukluğun makroskopik perfüzyondan çok erken trofoblast invazyonu ve mikrovasküler gelişim düzeyinde ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (23,37).

2.2. İLK TRİMESTER TARAMA TESTLERİ

İlk trimester tarama testleri, gebeliğin 11–13+6. haftaları arasında uygulanan ve öncelikli olarak kromozomal anomalilerin erken risk değerlendirmesi amacıyla kullanılan tarama yöntemleridir (12,13). Kombine test kapsamında biyokimyasal belirteçler olarak gebelikle ilişkili plazma proteini-A ve serbest beta insan koryonik gonadotropin; ultrasonografik parametre olarak ise nuchal translusensi ölçümü değerlendirilmektedir (24,27). Zaman içerisinde bu testlerin kullanım alanı genişlemiş ve bu parametrelerin yalnızca anöploidi taramasında değil, aynı zamanda plasental disfonksiyon, fetal büyüme bozuklukları ve bazı yapısal anomalilerin erken öngörüsünde de rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (2-4).

2.2.1. PAPP-A Biyokimyasal Belirteci

PAPP-A, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinler üzerinde proteaz aktivitesi gösteren, plasental gelişim ve fetal büyümede önemli rolü bulunan bir biyokimyasal belirteçtir (5). IGF biyoyararlanımını etkilemesi nedeniyle, fizyolojik gebelikte trofoblast gelişimi ve fetal büyüme üzerinde belirgin etkileri bulunmaktadır (5). Hayvan modellerinde PAPP-A eksikliğinin fetal büyüme geriliğine yol açtığının gösterilmiş olması, bu belirtecin biyolojik önemini desteklemektedir (5).

İnsan gebeliklerinde düşük maternal serum PAPP-A düzeyleri; fetal büyüme kısıtlılığı, preeklampsi, preterm doğum ve ölü doğum gibi olumsuz obstetrik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (2,6). Ayrıca bazı çalışmalarda konjenital kalp defekti bulunan fetüslerde de düşük PAPP-A düzeyleri saptanmış ve bu bulgunun erken plasental gelişim bozukluğu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (9,23,37). Bununla birlikte PAPP-A'nın tek başına prediktif gücü sınırlıdır (2,37). Klinik değeri, diğer biyokimyasal ve ultrasonografik parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde artmaktadır (24,25,37).

2.2.2. Serbest β-hCG Biyokimyasal Belirteci

Serbest β-hCG, sinsityotrofoblast tarafından sentezlenen ve ilk trimester kombine testin önemli bileşenlerinden birini oluşturan glikoprotein yapıda bir hormondur (24,25). Kromozomal anomalilerin taranmasında uzun süredir kullanılan bu belirteç, plasental fonksiyon bozukluğu ile ilişkili bazı gebelik komplikasyonlarında da değişkenlik gösterebilmektedir (4,6). Özellikle plasental mozaisizm ve fetal büyüme bozukluğu ile ilişkili bazı durumlarda serbest β-hCG düzeylerinde sapmalar bildirilmiştir (4).

Serbest β-hCG, ilk trimester taramasında PAPP-A ve NT ile birlikte değerlendirilen üç temel parametreden biridir. Literatürde serbest β-hCG düzeylerindeki değişikliklerin başta anöploidiler olmak üzere çeşitli plasental ve fetal patolojilerle ilişkilendirildiği bildirilmiştir (4,6,25). İzole majör fetal kardiyak anomaliler açısından ise farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş; bazı çalışmalarda bu belirteçle anlamlı bir ilişki kurulamamış (37), bazılarında ise düşük β-hCG düzeylerinin trofoblastik sekretuar fonksiyon bozukluğunu yansıtabileceği ileri sürülmüştür (4,23). Bu nedenle serbest β-hCG'nin kardiyak anomaliler açısından önemi, çoğunlukla PAPP-A, NT ve Doppler parametreleriyle birlikte yorumlandığında daha belirgin biçimde ortaya çıkmaktadır (25,37).

2.2.3. Fetal Ense Saydamlığı (NT)

Nuchal translusensi, ilk trimester ultrasonografisinin temel parametrelerinden biridir ve fetusun orta sagittal planda, gebeliğin 11–13+6. haftaları arasında ölçülen ense bölgesindeki saydam alanı ifade etmektedir (12,29). Artmış NT ölçümü, başta kromozomal anomaliler olmak üzere çeşitli yapısal malformasyonlar ve kardiyak anomaliler ile ilişkilendirilmektedir (1,17). Bu nedenle yüksek NT değerine sahip fetüslerde ileri ultrasonografik inceleme ve fetal ekokardiyografi önerilmektedir (17,34).

NT'nin klinik önemi yalnızca kromozomal anomalilerle sınırlı değildir. Bazı çalışmalarda yüksek NT ile düşük PlGF arasında ters korelasyon saptanmış, bunun erken vaskülogenez veya anjiyogenez bozukluklarını yansıtabileceği ileri sürülmüştür (9,23). Bununla birlikte NT'nin tek başına fetal büyüme kısıtlılığı veya izole kardiyak

defektler açısından bağımsız bir prediktör olmadığı; ancak diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilmesinin tanısal katkı sağlayabileceği vurgulanmaktadır (18,37).



Şekil 1. Birinci trimester ultrasonografide fetal ense saydamlığı (NT) ölçümünün midsagittal planda gösterilmesi

2.2.4. Kombine Testin Kullanım Alanları

İlk trimester kombine test, başlangıçta anöploidi taraması amacıyla geliştirilmiş olmakla birlikte, günümüzde plasental disfonksiyon, fetal büyüme kısıtlılığı ve bazı yapısal anomalilerin öngörüsünde de değerlendirilmektedir (24,25). PAPP-A, serbest β-hCG ve NT gibi parametrelerin birlikte kullanılması, tek başına herhangi bir belirtece göre daha yüksek doğruluk sağlayabilmektedir (25,27). Özellikle ilk trimester biyokimyasal verilerin ikinci trimester Doppler bulgularıyla birleştirilmesi, yüksek riskli gebeliklerin daha erken dönemde belirlenmesine katkı sunmaktadır (6,28).

Bu yaklaşımın temel mantığı, farklı patofizyolojik süreçleri yansıtan parametreleri aynı tarama modeli içinde bir araya getirmektir. Böylece hem plasental gelişim bozukluğu hem de fetal yapısal anomali riski daha bütüncül biçimde değerlendirilebilmektedir (23,37). Bununla birlikte bu modellerin klinik uygulamada

standartlaştırılabilmesi için geniş örneklemli prospektif çalışmalara gereksinim olduğu vurgulanmaktadır (28,37).

2.2.5. Tarama Testlerinin Gelişim Süreci

İlk trimester tarama testlerinin gelişimi, biyokimyasal belirteçlerin ve ultrasonografik parametrelerin erken gebelik döneminde klinik pratiğe entegre edilmesiyle şekillenmiştir (24,25). İlk aşamada PAPP-A ve serbest β-hCG, rutin anöploidi taramasının bileşenleri olarak kullanılırken, ilerleyen yıllarda bu belirteçlerin plasental fonksiyon ve fetal büyüme ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (3,6). Daha sonra NT ölçümü ve Doppler parametreleri de bu modellere eklenmiş; böylece erken gebelikte daha kapsamlı risk değerlendirme sistemleri geliştirilmiştir (24,28,29).

Özellikle iki aşamalı tarama stratejilerinde ilk trimesterde saptanan biyokimyasal anormalliklerin ikinci trimester Doppler verileri ile desteklenmesi, tanısal doğruluğu artırmıştır (6,28). Bu gelişim süreci, tarama testlerinin yalnızca kromozomal anomaliler için değil, aynı zamanda plasental ve yapısal patolojilerin erken belirlenmesi açısından da önemli bir araç haline gelmesine katkı sağlamıştır (23,37).

2.3. PAPP-A, NT VE SERBEST β-hCG İLE FETAL ANOMALİ İLİŞKİSİ

2.3.1. Kardiyak Anomaliler ile İlişkiler

İlk trimester kombine test parametreleri ile fetal kardiyak anomaliler arasındaki ilişki, son yıllarda giderek daha fazla ilgi gören araştırma alanlarından biri haline gelmiştir (1,37). Mevcut veriler, özellikle düşük PAPP-A düzeyleri ile artmış NT ölçümünün bazı majör fetal kardiyak anomalilerle ilişkili olabileceğini göstermektedir (18,37). Serbest β-hCG, PAPP-A ve NT ile birlikte değerlendirildiğinde, fetal kardiyak anomalilere yönelik erken dönem risk değerlendirmesine anlamlı katkı sağlayabilecek tamamlayıcı bir biyokimyasal belirteçtir (37).

Bazı çalışmalarda KKH'li fetüslerde düşük PlGF ve düşük PAPP-A düzeyleri saptanmasına rağmen uteroplasental perfüzyonun normal bulunması, primer plasental disfonksiyon olasılığını gündeme getirmiştir (23,37). Özellikle yüksek NT ile düşük

PlGF birlikteliği, maternal-fetal çevrede vasküler gelişim bozukluğuna işaret edebilecek bir profil olarak değerlendirilmiştir (9,23). Bu bulgular, izole majör fetal kardiyak anomalilerin yalnızca yapısal kalp gelişim bozukluğu değil, aynı zamanda erken plasental ve vasküler gelişim kusurları ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (23,37).

2.3.2. Diğer Yapısal Anomaliler ile İlişkiler

İlk trimester biyokimyasal belirteçleri yalnızca kardiyak anomalilerle değil, diğer yapısal fetal bozukluklarla da ilişkilendirilmektedir. Özellikle fetal büyüme kısıtlılığı, küçük gestasyonel yaş ve bazı plasental patolojiler ile komplike gebeliklerde PAPP-A, serbest β-hCG ve NT değerlerinde değişiklikler saptanmıştır (3,4,6). Bu bulgular, ilk trimester belirteçlerinin genel fetal ve plasental sağlığa ilişkin erken biyolojik sinyaller sunduğunu göstermektedir.

Plasental fonksiyon bozukluğu ile ilişkili bu biyokimyasal değişiklikler, bazı yapısal anomalilerin patogenezinde ortak mekanizmaların rol oynayabileceğini düşündürmektedir (23,37). Bu nedenle ilk trimester tarama parametreleri, yalnızca tek bir hastalık grubuna özgü değil, daha geniş bir obstetrik risk çerçevesi içinde değerlendirilmelidir.

2.3.3. Kromozomal Anomaliler ile İlişkiler

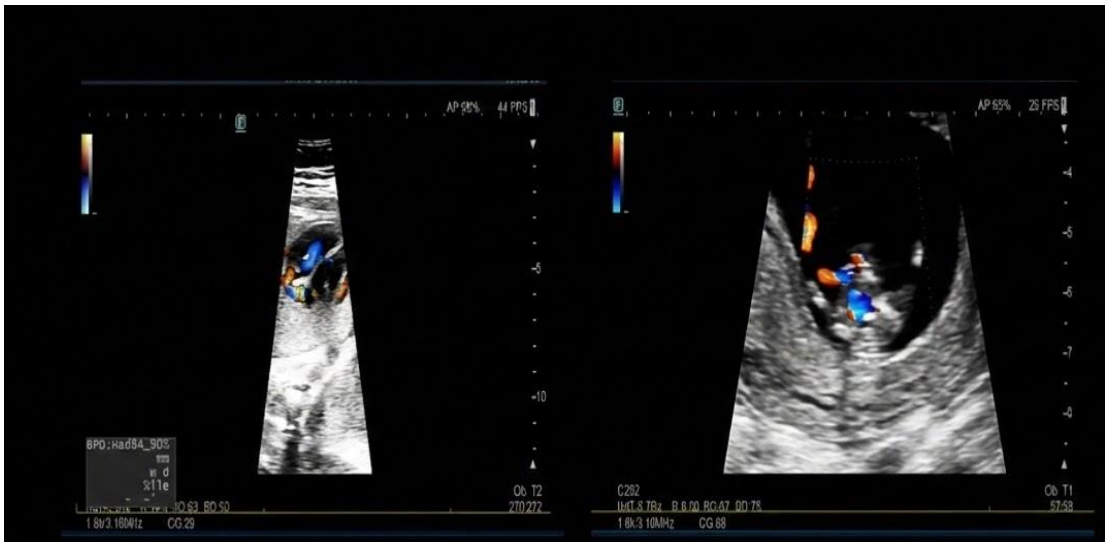
PAPP-A, serbest β-hCG ve NT parametreleri, kromozomal anomalilerin prenatal taramasında uzun süredir kullanılmaktadır (24,25). Özellikle trisomi 21, trisomi 18 ve trisomi 13 gibi anöploidilerde bu parametrelerin karakteristik değişim paternleri gösterdiği bilinmektedir (24,27). Düşük PAPP-A ve artmış NT, bazı kromozomal anomalilerde sık gözlenen bulgulardır; serbest β-hCG ise ilgili anöploidiye göre düşük veya yüksek seyredebilir.

Bu nedenle izole majör fetal kardiyak anomalileri inceleyen çalışmalarda kromozomal anomalili fetüslerin dışlanması, yorumların doğruluğu açısından büyük önem taşımaktadır (34,37). Böylece biyokimyasal profilin kardiyak defekte mi, yoksa eşlik eden anöploidiye mi bağlı olduğunun daha sağlıklı biçimde değerlendirilmesi mümkün olmaktadır.

2.4. FETAL EKOKARDİYOGRAFİ

Fetal ekokardiyografi, prenatal dönemde fetal kalbin anatomi ve fonksiyonunun ayrıntılı biçimde değerlendirilmesini sağlayan temel görüntüleme yöntemidir (34). İlk trimesterde risk temelli yaklaşım çerçevesinde, özellikle belirgin NT artışı bulunan fetüslerde erken fetal ekokardiyografi uygulanabilmektedir (17,34). İkinci trimesterde ise rutin ayrıntılı ultrason incelemesi sırasında fetal kalbin dört boşluk görünümü, çıkış yolları ve büyük damarları detaylı biçimde değerlendirilmektedir (29,34).

Fetal ekokardiyografi yalnızca tanı koydurucu bir yöntem değil, aynı zamanda prenatal izlem ve doğum planlamasında yol gösterici bir araçtır (32,34). Yüksek riskli gebeliklerde ilk trimester biyokimyasal ve ultrasonografik bulguların fetal ekokardiyografi ile desteklenmesi, majör kardiyak anomalilerin daha erken dönemde tanınmasını sağlayabilmektedir (1,37). Bu nedenle kombine test parametreleri ile fetal ekokardiyografi birbirini tamamlayan araçlar olarak değerlendirilmelidir. İlk trimester belirteçleri risk öngörüsüne katkı sağlarken, fetal ekokardiyografi kesin tanıya ulaşmada temel rolünü sürdürmektedir (34).



Şekil 2. Fetal kardiyak değerlendirmede renkli Doppler ultrasonografi görüntüleri

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA TÜRÜ VE YERİ

Bu araştırma, retrospektif kohort tasarımında planlanmış, hastane tabanlı, tek merkezli ve analitik nitelikte bir çalışmadır. Çalışma, SBÜ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde yürütülmüştür. Araştırmada, 11+0 ile 13+6 gebelik haftaları arasında ilk trimester kombine tarama testi uygulanmış gebelere ait klinik, biyokimyasal ve ultrasonografik veriler geriye dönük olarak incelenmiş; bu parametreler ile fetal majör kardiyak anomaliler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu yönüyle çalışma, mevcut arşiv kayıtlarına dayalı gözlemsel bir araştırma niteliği taşımaktadır.

Retrospektif kohort tasarımının tercih edilmesindeki temel gerekçe, ilk trimesterde elde edilen biyokimyasal ve ultrasonografik bulguların, gebelik süreci sonunda doğrulanmış fetal kardiyak sonuçlarla ilişkilendirilmesine olanak sağlamasıdır. Ayrıca bu yöntem, mevcut klinik verilerin sistematik biçimde değerlendirilmesi sayesinde araştırma sorusuna uygun, uygulanabilir ve maliyet avantajlı bir yaklaşım sunmaktadır. Çalışmanın tek merkezli olarak yürütülmesi ise ölçümlerin benzer klinik uygulama prensipleri çerçevesinde yapılmış olması nedeniyle veri bütünlüğü ve standardizasyon açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır.

3.2. EVREN VE ÖRNEKLEM

Araştırmanın evrenini, Ocak 2020 ile Aralık 2025 tarihleri arasında SBÜ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 11+0–13+6 gebelik haftaları arasında ilk trimester kombine tarama testi uygulanmış, tekil gebeliği bulunan ve doğumu aynı merkezde gerçekleşmiş gebeler oluşturmuştur. Evrenin bu şekilde tanımlanması, hem ilk trimester tarama parametrelerinin değerlendirilmesine hem de gebelik sonuçlarının aynı merkezde izlenerek doğrulanmasına olanak sağlamıştır. Böylece prenatal dönemde elde edilen veriler ile doğum sonrası doğrulama bulguları aynı klinik çerçevede değerlendirilebilmiştir.

Araştırmanın örneklemini, belirlenen dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan toplam 196 gebe oluşturmuştur. Bu örneklem içinde prenatal ve/veya

postnatal olarak majör fetal kardiyak defekt tanısı doğrulanmış 39 olgu vaka grubuna, fetal kalp anatomisinin normal olduğu doğrulanmış 157 olgu ise kontrol grubuna alınmıştır. Kontrol grubunun vaka grubuna oranı 4:1 olarak planlanmıştır. Örneklem büyüklüğü, iki bağımsız grup arasında beklenen farkın istatistiksel olarak değerlendirilebilmesine yönelik güç analizi doğrultusunda belirlenmiştir. Orta düzey etki büyüklüğü, %5 anlamlılık düzeyi ve yaklaşık %80 güç esas alınarak yapılan hesaplama sonucunda toplam 196 olgunun araştırma için yeterli olduğu kabul edilmiştir.

3.3. DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

3.3.1. Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya aşağıdaki özellikleri taşıyan gebeler dahil edilmiştir:

- ✓ 11+0 – 13+6 gebelik haftaları arasında kombine test (NT, PAPP-A, free β-hCG) yapılmış olması
- ✓ Tekil gebelik olması
- ✓ NT, PAPP-A MoM ve BHCG değerlerinin kayıtlı ve eksiksiz olması
- ✓ Doğumun çalışmanın yapıldığı merkezde gerçekleşmiş olması
- ✓ Fetal ekokardiyografi sonucu mevcut olması (tüm olgularda)

Vaka grubunda: Fetal kardiyak defekt tanısının prenatal ve/veya postnatal olarak doğrulanmış olması

Kontrol grubunda: Fetal kalp yapısının normal olduğunun postnatal muayene veya fetal eko ile doğrulanmış olması

3.3.2. Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya aşağıdaki özelliklerin herhangi birini taşıyan gebeler çalışma dışı bırakılmıştır:

- ✓ Çoğul gebelikler
- ✓ Fetal anöploidi saptanmış gebelikler (prenatal ya da postnatal)

- ✓ Major non-kardiyak yapısal anomalili gebelikler
- ✓ Maternal sistemik hastalık (örneğin: pregestasyonel DM, kronik hipertansiyon, otoimmün hastalıklar)
- ✓ Gebelik sürecinde ciddi enfeksiyon geçirmiş olanlar (TORCH, CMV, vb.)
- ✓ Gebeliğin ilk trimesterinde düşük tehdidiyle izlenen veya kanama geçiren olgular
- ✓ Eksik veri bulunan dosyalar (eksik NT, PAPP-A veya fetal konsey raporu)

3.4. VERİLERİN TOPLANMASI VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Araştırmada kullanılan veriler, hastane bilgi yönetim sistemi, perinatal takip kayıtları, fetal ekokardiyografi raporları ve fetal kardiyak konsey kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi yoluyla elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen her olgu için önceden belirlenmiş değişkenler sistematik biçimde taranmış ve standart bir veri toplama formuna kaydedilmiştir. Verilerin doğruluğunu ve bütünlüğünü artırmak amacıyla hasta dosyaları, laboratuvar kayıtları ve görüntüleme raporları birlikte değerlendirilmiştir.

Araştırma kapsamında kaydedilen değişkenler arasında maternal ve obstetrik özellikler ile ilk trimester kombine tarama testine ait biyokimyasal ve ultrasonografik parametreler yer almıştır. Bu doğrultuda fetal ense saydamlığı (NT), PAPP-A MoM ve serbest β-hCG MoM değerleri değerlendirmeye alınmıştır. NT ölçümü, gebeliğin 11+0–13+6. haftaları arasında rutin ilk trimester ultrasonografik değerlendirme sırasında elde edilen ense saydamlığı ölçümünü ifade etmektedir. PAPP-A ve serbest β-hCG değerleri ise aynı dönemde yapılan biyokimyasal tarama testi kapsamında ölçülmüş ve MoM değerleri üzerinden değerlendirilmiştir. Bu parametrelerin standart klinik uygulama içinde elde edilmiş olması, çalışmanın gerçek yaşam verilerine dayanmasını sağlamaktadır.

Fetal kardiyak değerlendirmenin doğrulanması amacıyla tüm olgularda fetal ekokardiyografi raporları ve fetal kardiyak konsey kayıtları incelenmiştir. Vaka

grubunda majör fetal kardiyak defekt varlığı prenatal ve/veya postnatal tanı ile doğrulanmış, kontrol grubunda ise fetal kalp anatomisinin normal olduğu fetal ekokardiyografi veya postnatal muayene ile teyit edilmiştir. Böylece araştırmanın birincil sonuç değişkeni olan majör konjenital kalp defekti varlığı güvenilir biçimde sınıflandırılmıştır. İkincil sonuç değişkeni olarak kardiyak defekt alt tiplerinin ayrıca değerlendirilmesi planlanmıştır.

3.5. VERİ KAYDI VE VERİ YÖNETİMİ

Araştırmadan elde edilen tüm veriler, hasta mahremiyetini koruyacak şekilde kodlanarak kayıt altına alınmıştır. Her olgu için çalışma kapsamında benzersiz bir kod numarası oluşturulmuş, kimlik belirleyici bilgiler analiz veri setine dahil edilmemiştir. Bu yaklaşım ile hem hasta gizliliğinin korunması hem de verilerin anonimleştirilmiş biçimde değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Veriler standart veri toplama formuna aktarılırken eksik, tutarsız veya tekrarlayan kayıtlar kontrol edilmiş; çalışma kriterlerini karşılamayan dosyalar analiz dışında bırakılmıştır. Böylece veri setinin güvenilirliğinin ve iç tutarlılığının artırılması hedeflenmiştir.

Toplanan veriler, araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri doğrultusunda düzenlenmiştir. Birincil sonuç değişkeni majör konjenital kalp defekti varlığı olarak belirlenmiş, ikincil sonuç değişkeni olarak ise kardiyak defekt alt tipleri tanımlanmıştır. Elde edilen veriler istatistiksel analiz öncesinde değişken türlerine göre sınıflandırılmış; sürekli, kategorik ve ikili değişkenler ayrı ayrı düzenlenmiştir. Bu yapılandırma, araştırma sorusuna uygun istatistiksel analizlerin planlanması ve yürütülmesi açısından gerekli veri altyapısını oluşturmuştur.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Yaş, beden kitle indeksi (BKİ), PAPP-A, serbest β-hCG, NT ve umbilikal arter pulsatilite indeksi (UA-PI) gibi başlıca değişkenlerin normal dağılım varsayımını karşılamadığı saptandığından, grup karşılaştırmalarında parametrik olmayan yöntemler tercih edilmiştir.

Tanımlayıcı istatistikler kapsamında sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma ve medyan değerleri ile; kategorik değişkenler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Vaka ve kontrol grupları arasında demografik, klinik, biyokimyasal ve ultrasonografik değişkenlerin karşılaştırılmasında verilerin dağılım özelliklerine uygun istatistiksel yöntemler kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin iki bağımsız grup arasındaki karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare testi uygulanmıştır.

İlk trimester biyokimyasal ve ultrasonografik belirteçler olan PAPP-A, serbest β-hCG ve NT değerleri; hem ham ölçüm değerleriyle hem de gestasyonel haftaya göre standardize edilmiş MoM (Multiples of the Median) değerleriyle ayrı ayrı analiz edilmiştir. Umbilikal arter pulsatilite indeksi de analizlere dahil edilmiş ve aynı yöntemle vaka ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır. Bu analizler ile fetal kardiyak anomalisi bulunan olgular ile kontrol grubunun ilk trimester tarama parametreleri bakımından farklılık gösterip göstermediği değerlendirilmiştir.

Her bir belirtecin fetal kardiyak anomalileri ayırt etme gücü Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi analizi ile değerlendirilmiştir. ROC analizi kapsamında eğri altında kalan alan (Area Under the Curve, AUC) hesaplanmış ve parametrelerin ayırt edicilik düzeyi belirlenmiştir. Optimal eşik değerlerin saptanmasında Youden indeksi kullanılmıştır. Youden indeksi, duyarlılık ve özgüllük toplamından 1 çıkarılarak hesaplanmıştır. Belirlenen eşik değerler üzerinden duyarlılık ve özgüllük değerleri değerlendirilmiştir.

Kombine model analizlerinde ilgili belirteçler standardize edilerek ikili lojistik regresyon modeline dahil edilmiştir. Modelden elde edilen olasılık skoru ROC analizi ile değerlendirilmiş ve biyobelirteçlerin birlikte kullanımının fetal kardiyak anomalileri öngörmedeki performansı incelenmiştir. Bu yaklaşım ile

PAPP-A, serbest β-hCG, NT ve UA-PI parametrelerinin tek başına ve kombine kullanımda ayırt edici değer taşıyıp taşımadığı değerlendirilmiştir.

Vaka grubu içinde en sık gözlenen anomali tipi olan ventriküler septal defekt olguları ayrıca tanımlayıcı olarak değerlendirilmiştir. Beden kitle indeksi, ağırlık kilogram cinsinden ve boy metre cinsinden olmak üzere ağırlık / boy² formülü ile hesaplanmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde iki yönlü hipotez testi esas alınmış ve $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.7. ETİK İLKELER

Bu çalışma, retrospektif arşiv taraması niteliğinde olup araştırma kapsamında hastalara herhangi bir ek girişimsel işlem uygulanmamıştır. Araştırmada kullanılacak tüm veriler hasta mahremiyetini koruyacak şekilde kodlanarak analiz edilmiştir. Kimlik bilgileri gizli tutulmuş, veriler yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve anonimleştirilmiş biçimde değerlendirilmiştir. Çalışmanın yürütülebilmesi için gerekli etik kurul onayı ve kurumsal izinler alınmıştır (Karar No: 206 Tarih:29.04.2026). Araştırma sürecinde Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun hareket edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya ilk trimester tarama testi yapılan toplam 196 gebe dahil edilmiştir. Olgular, fetal kardiyak anomali saptanmayan kontrol grubu (n=157) ve izole majör fetal kardiyak anomali tanısı alan vaka grubu (n=39) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Kontrol grubunda maternal yaş ortalaması 33,0±5,3 yıl (medyan: 33 yıl), vaka grubunda ise 31,1±9,6 yıl (medyan: 29 yıl) olarak saptanmıştır. BKİ açısından kontrol grubunda medyan 28,7 kg/m² (IQR: 25,8–32,0), vaka grubunda ise 27,3 kg/m² (IQR: 24,2–29,0) olarak bulunmuştur. Her iki grupta da medyan gravida değeri 2 (IQR: 1–3) olup obstetrik geçmiş benzer nitelikte saptanmıştır.

Kontrol (n=157) ve fetal kardiyak anomali (vaka, n=39) gruplarının demografik ve obstetrik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Yaş ve BMI değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken (p=0,001 ve p=0,038), gebelik sayısı, doğum sayısı, abortus sayısı ve CRL ölçümü açısından gruplar benzer bulunmuştur. İstatistiksel karşılaştırmalarda normallik varsayımı sağlanamadığından Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tablo 1. Grupların Demografik ve Obstetrik Özellikleri

Değişken	**Kontrol (n=157)**		**Vaka (n=39)**		**p**
	Ort±SS	***Medyan (IQR)***	***Ort±SS***	***Medyan (IQR)***	
Yaş (yıl)	33,03±5,31	*33,00 (29,00-36,00)*	31,13±9,62	*29,00 (27,50-33,00)*	**0,001**
BMI (kg/m²)	29,47±5,22	*28,65 (25,81-32,04)*	27,66±4,19	*27,34 (24,60-30,14)*	**0,038**
Gravida	2,52±1,51	*2,00 (1,00-3,00)*	2,08±1,18	*2,00 (1,00-3,00)*	0,126
Parite	1,06±1,13	*1,00 (0,00-2,00)*	0,74±1,04	*0,00 (0,00-1,50)*	0,071
Abortus	0,43±0,81	*0,00 (0,00-1,00)*	0,28±0,51	*0,00 (0,00-0,50)*	0,530
CRL (mm)	61,93±9,17	*61,00 (54,10-67,10)*	59,90±8,46	*60,00 (54,00-67,00)*	0,374
Doğum Şekli n (%)					
Sezaryen	93 (%59,2)		21 (%53,8)		0,567*
Vajinal (SVD)	63 (%40,1)		18 (%46,2)		
Vakum	1 (%0,6)		0 (%0,0)		
Bebek Cinsiyeti n (%)					
Kız	80 (%51,0)		18 (%46,2)		0,579*
Erkek	77 (%49,0)		21 (%53,8)		

*Mann-Whitney U testi. *Ki-kare testi.*

İlk trimester biyokimyasal ve ultrasonografik belirteçlerin kontrol ve vaka grupları arasındaki karşılaştırması Tablo 2'de sunulmuştur. Free-β-hCG (mIU/mL) ve Free-β-hCG (MoM) değerleri vaka grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (sırasıyla p<0,001 ve p=0,021). PAPP-A, NT ve umbilikal arter PI değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir (p>0,05). Tüm karşılaştırmalarda dağılımın normallik varsayımını sağlamadığı göz önüne alınarak Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Tablo 2. İlk Trimester Biyokimyasal ve Ultrasonografik Belirteçlerin Gruplara Göre Karşılaştırması

Belirteç	**Kontrol (n=157)**		**Vaka (n=39)**		**p**
	Ort±SS	***Medyan (IQR)***	***Ort±SS***	***Medyan (IQR)***	
PAPP-A (mIU/mL)	3,31±2,45	*2,68 (1,74-3,63)*	2,93±2,77	*2,08 (1,43-3,25)*	0,156
PAPP-A (MoM)	1,13±0,66	*1,02 (0,65-1,47)*	1,07±0,83	*0,91 (0,59-1,38)*	0,257
Free-β-hCG (mIU/mL)	82,22±39,78	*86,50 (79,80-94,38)*	45,50±47,33	*31,25 (15,30-57,42)*	**<0,001**
Free-β-hCG (MoM)	1,20±0,67	*0,94 (0,80-1,65)*	1,16±1,30	*0,81 (0,46-1,16)*	**0,021**
NT (mm)	1,51±0,37	*1,50 (1,20-1,70)*	1,57±0,44	*1,50 (1,20-1,90)*	0,477
NT (MoM)	0,95±0,23	*0,92 (0,80-1,03)*	1,00±0,23	*1,01 (0,83-1,10)*	0,097
Umbilikal Arter PI	0,91±0,12	*0,90 (0,86-0,97)*	0,89±0,13	*0,90 (0,85-0,94)*	0,752

Mann-Whitney U testi. IQR: Çeyrekler arası aralık; MoM: Multiples of Median; UA-PI: Umbilikal arter pulsatilite indeksi.

Çalışmaya dahil edilen 39 fetüste saptanan fetal kardiyak anomali türlerinin dağılımı Tablo 3'te sunulmuştur. En sık gözlemlenen anomali tipi ventriküler septal defekt (VSD) olup vakaların %33,3'ünü oluşturmaktadır.

Tablo 3. Fetal Kardiyak Anomali Türlerinin Dağılımı

Kardiyak Anomali Türü	**n**	**%**
VSD (Ventriküler Septal Defekt)	13	33,3
TGA (Büyük Arterlerin Transpozisyonu)	5	12,8
Sağ Aortik Ark	2	5,1
PFO (Patent Foramen Ovale)*	2	5,1
HLHS (Hipoplastik Sol Kalp Sendromu)	2	5,1
TOF (Fallot Tetralojisi)	2	5,1
ASD (Atriyal Septal Defekt)	1	2,6
Biküspid Aortik Kapak	1	2,6
Diğer**	11	28,2
Toplam	**39**	**100,0**

**PFO fetal dolaşımda fizyolojik öneme sahip olmakla birlikte, postnatal kardiyoloji değerlendirmesinde klinik takip gerektiren kardiyak bulgu olarak teyit edildiğinden çalışmaya dahil edilmiştir.*

***'Diğer' kategorisi atriyoventriküler septal defekt, aort koarktasyonu, pulmoner stenoz, Ebstein anomalisi ve çift çıkışlı sağ ventrikül gibi her biri tek veya iki olgudan oluşan kompleks kardiyak lezyonları kapsamaktadır."*

VSD tanısı alan 13 fetüste ilk trimester belirteç değerlerinin dağılımı Tablo 4'te sunulmuştur. VSD grubunda Free-β-hCG (mIU/mL) düzeyleri belirgin biçimde düşük seyretmekte olup PAPP-A (MoM) ortanca değeri 0,91, NT (mm) ortanca değeri ise 1,40 mm olarak saptanmıştır.

Tablo 4. VSD Olgularında İlk Trimester Belirteç Profili

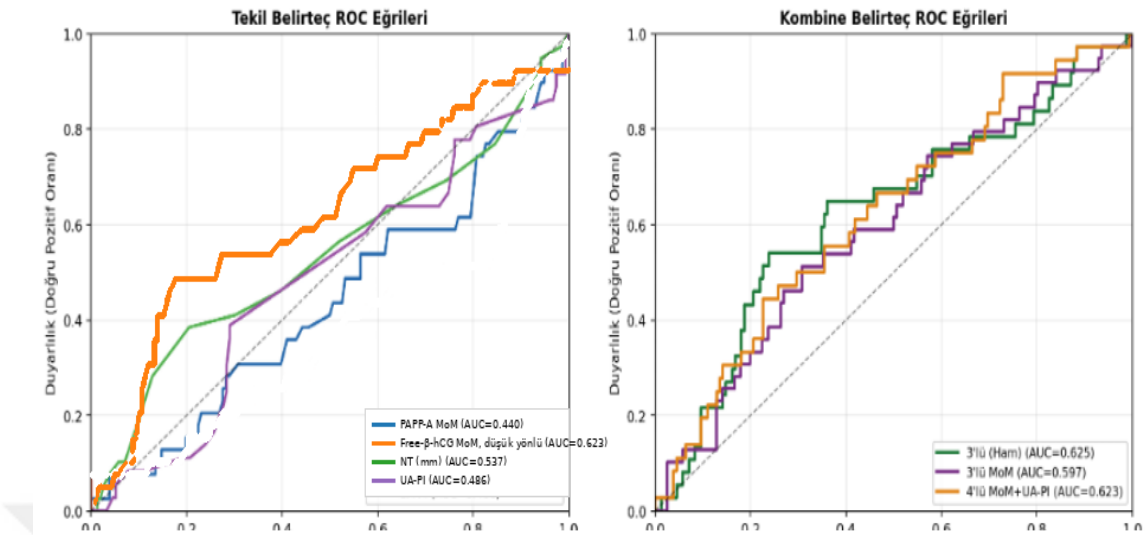
Belirteç	***Ort±SS***	***Medyan (IQR)***
PAPP-A (mIU/mL)	2,24±1,55	*1,70 (1,26-3,23)*
PAPP-A (MoM)	1,05±0,63	*0,91 (0,60-1,35)*
Free-β-hCG (mIU/mL)	40,68±26,73	*35,20 (18,60-61,10)*
Free-β-hCG (MoM)	0,95±0,61	*0,81 (0,48-1,37)*
NT (mm)	1,42±0,33	*1,40 (1,10-1,60)*
NT (MoM)	0,95±0,13	*0,90 (0,85-1,06)*
Umbilikal Arter PI	0,88±0,06	*0,90 (0,85-0,91)*

Tekil ve kombine belirteçlerin fetal kardiyak anomali ayırt edici gücüne ilişkin ROC eğrisi analiz sonuçları Tablo 5'te sunulmuştur. Tekil belirteç analizlerinde her belirteç doğrudan ROC eğrisine sokulmuştur. Kombine model analizlerinde ise ilgili belirteçler standardize edilerek ikili lojistik regresyon modeline dahil edilmiş; modelin ürettiği olasılık skoru ROC analizine tabi tutulmuştur (in-sample ROC). Kombine 3'lü ham değer modeli (PAPP-A + Free-β-hCG + NT) en yüksek AUC değerine ulaşmış (AUC=0,625), kombine 4'lü MoM+UA-PI modeli benzer bir ayırt edicilik göstermiştir (AUC=0,623). Tekil belirteçler içinde NT (mm) en iyi AUC değerini sergilemiştir (AUC=0,537).

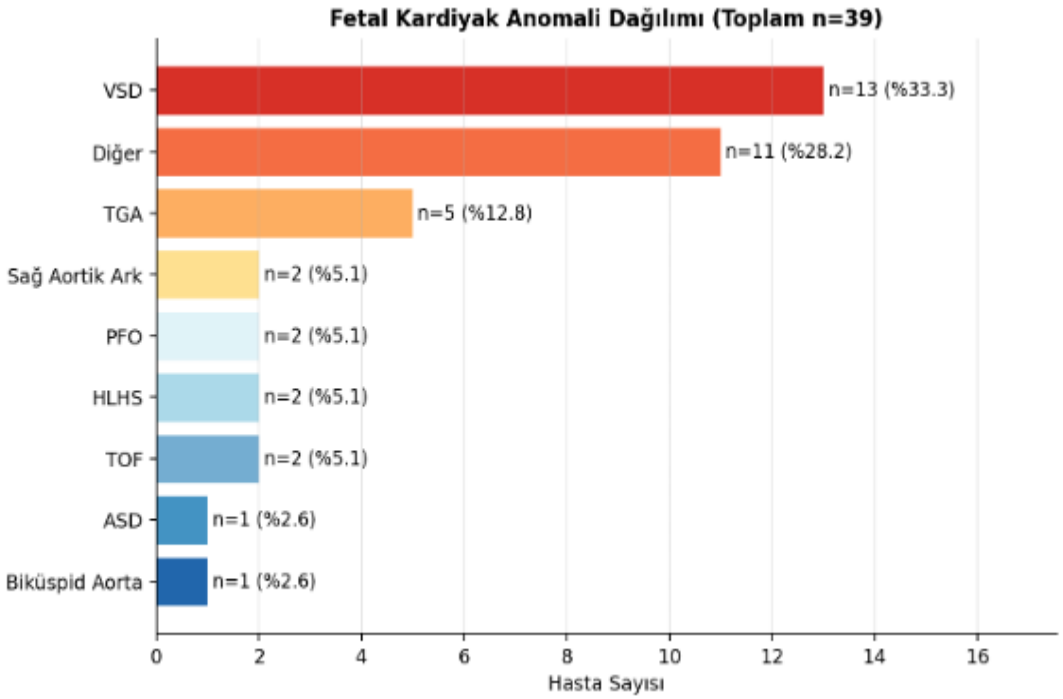
Tablo 5. ROC Eğrisi Analizi — AUC, Duyarlılık ve Özgüllük Değerleri

Model	Tür	Ham AUC	Yön Düzeltilmiş AUC***	Eşik Değer	Duyarlılık	Özgüllük
PAPP-A (MoM)	Tekil	0,441	0,559	2,480	0,077	0,962
Free-β-hCG (MoM)	Tekil	0,380	0,623	3,470	0,077	1,000
NT (mm)	Tekil	0,537	0,537	1,800	0,385	0,796
Umbilikal Arter PI	Tekil	0,483	0,517	0,910	0,389	0,705
3'lü Kombine (Ham değer)	Kombine	0,625	0,625	—	0,541	0,763
3'lü Kombine (MoM)	Kombine	0,596	0,596	—	0,487	0,726
4'lü Kombine (MoM+UA-PI)	Kombine	0,623	0,623	—	0,472	0,763

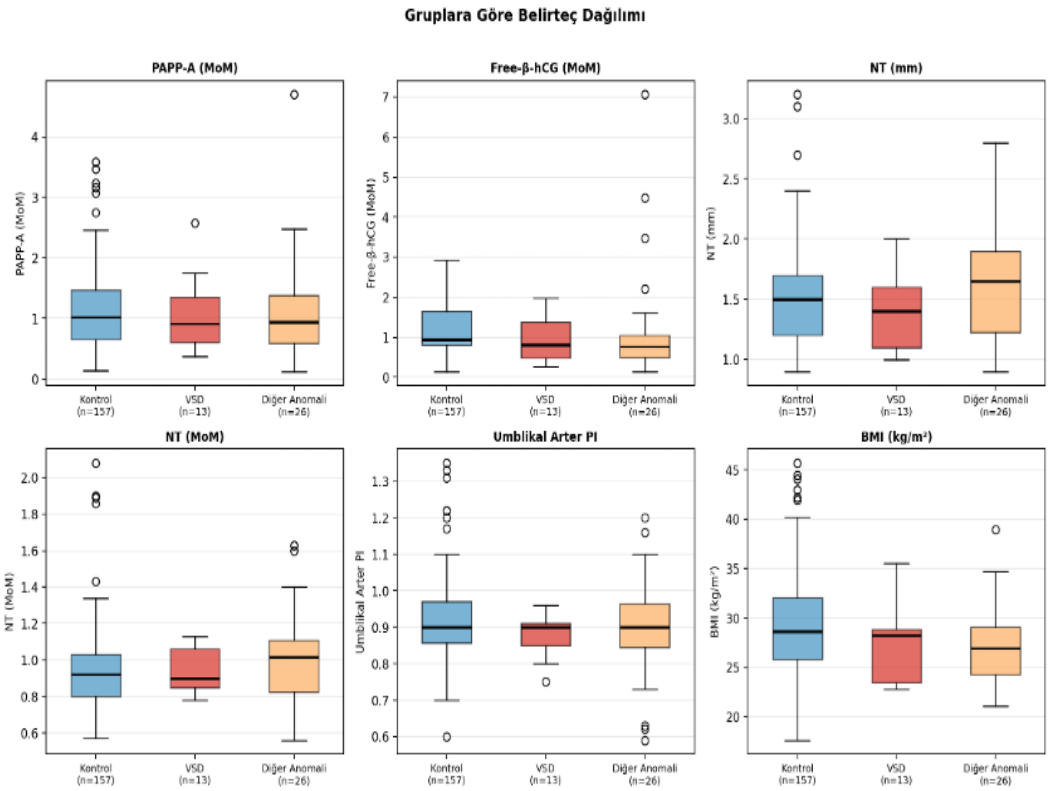
Kombine modeller lojistik regresyon skoruna dayalı ROC analizi ile elde edilmiştir. Her birleşik model için belirteçler StandardScaler ile standardize edildikten sonra ikili lojistik regresyon uygulanmış; modelin tahmin ettiği olasılık skoru ROC eğrisi analizine sokulmuştur.
Youden indeksi (J = Duyarlılık + Özgüllük − 1) ile optimal eşik değer belirlenmiştir. Not: AUC: Alan altı eğri; UA-PI: Umbilikal arter pulsatilite indeksi; MoM: (Multiples of Medians).
***Düşük değerlerin kardiyak anomali riski ile ilişkili olduğu belirteçlerde ROC analizi risk yönü dikkate alınarak yorumlanmıştır. Bu nedenle PAPP-A MoM, serbest β-hCG MoM ve UA-PI için yön düzeltilmiş AUC değerleri 1−ham AUC formülü ile hesaplanmıştır. NT için yüksek değer risk yönü olarak kabul edilmiştir. AUC: Eğri altında kalan alan; MoM: Medyanın katları; UA-PI: Umbilikal arter pulsatilite indeksi.



Şekil 3. Tekil ve kombine belirteçlerin ROC eğrileri. AUC: Alan altı eğri.



Şekil 4. 39 vaka fetüsünde saptanan kardiyak anomali türlerinin dağılımı



Şekil 5. Kontrol, VSD ve diğer kardiyak anomali gruplarında belirteç dağılımları.

5. TARTIŞMA

5.1. GENEL DEĞERLENDİRME

Bu çalışmada, ilk trimesterde rutin tarama kapsamında değerlendirilen PAPP-A, serbest β-hCG, nukal translusensi (NT) ve umbilikal arter pulsatilite indeksi (UA PI) parametrelerinin izole fetal kardiyak anomaliler ve perinatal sonuçlarla ilişkisi retrospektif olarak incelenmiştir.

Toplam 196 gebelik (157 normal, 39 kardiyak anomali) incelenerek kapsamlı bir klinik ve biyokimyasal analiz gerçekleştirilmiştir. Çalışma bulgularımız, kardiyak anomali tanısında ilk trimester tarama belirteçlerinin potansiyel rolünü göstermiş ve plasental disfonksiyonun bu gruplardaki önemini vurgulamıştır.

Araştırma bulgularımız, birinci trimester tarama testlerinin yalnızca anöploidi risk değerlendirmesiyle sınırlı kalmayıp, fetal kardiyak anomaliler ve plasental fonksiyon bozuklukları açısından da ek bilgi sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular daha önceki yayınlanmış çalışmalarla kıyaslandığında, benzer eğilimler göstermektedir. Kardiyak anomaliye sahip fetüslerde belirteç değerlerinde gözlenen değişikliklerin, plasental ve vasküler işlev bozukluğunun göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

5.2. PAPP-A DEĞERLERİ

PAPP-A konsantrasyonu normal gebeliklerde 1.13±0.66 MoM iken, kardiyak anomali grubunda 1.07±0.83 MoM olarak bulunmuştur (p=0.257). İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte, kardiyak anomali grubunda daha düşük değerler eğilimi gözlenmiştir.

PAPP-A, plasental fonksiyonun bir göstergesidir ve düşük düzeyleri yapısal fetal anomalilerle ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda, kardiyak anomali grubundaki nispeten düşük PAPP-A değerleri, plasental disfonksiyonun muhtemel varlığını desteklemektedir. Önceki çalışmalar, PAPP-A'nın bağımsız olarak kardiyak anomaliyi tahmin etme gücünün sınırlı olduğunu göstermiştir; ancak, diğer parametrelerle birlikte kullanıldığında, tanısal doğruluğu artmaktadır.

5.3. β-hCG DÜZEYLERİ

Serbest β-hCG düzeyleri normal gebelik grubunda 1,20±0,67 MoM, medyan 0,94; kardiyak anomali grubunda ise 1,16±1,30 MoM, medyan 0,81 olarak saptanmıştır. Mann-Whitney U testi ile yapılan karşılaştırmada gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,021). MoM değerleri açısından ortalamalar birbirine yakın görünmekle birlikte, kardiyak anomali grubunda medyan değerin daha düşük olması ve standart sapmanın belirgin şekilde yüksek bulunması, bu grupta serbest β-hCG düzeylerinin daha heterojen dağıldığını ve uç değerlerden etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Mutlak serbest β-hCG değerleri değerlendirildiğinde gruplar arasındaki fark daha belirgin hale gelmiştir. Kontrol grubunda serbest β-hCG düzeyi 82,22±39,78 mIU/mL iken, kardiyak anomali grubunda 45,50±47,33 mIU/mL olarak ölçülmüş ve bu fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Kardiyak anomali grubunda β-hCG düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin şekilde düşük olması, çalışmamızın dikkat çeken biyokimyasal bulgularından biridir.

Bu bulgu, serbest β-hCG'nin izole fetal kardiyak anomalilerle tutarlı ve güçlü bir ilişki göstermediğini bildiren literatür verileriyle tam olarak örtüşmemektedir (37). Özellikle mutlak β-hCG düzeylerinde saptanan belirgin düşüklük, erken gebelik döneminde trofoblastik sekresyon ve plasental fonksiyonlardaki değişikliklerin fetal kardiyak anomalilerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (23). Bu sonuç, PAPP-A bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde, bazı fetal kardiyak anomalilerin yalnızca yapısal kalp gelişim kusuru olarak değil, aynı zamanda erken dönem feto-plasental etkilenmenin eşlik edebileceği daha geniş bir biyolojik süreç içerisinde ele alınabileceğini desteklemektedir (23,37).

5.4. NUKAL TRANSLUSENSİ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

NT ölçümü normal gebelik grubunda 1,51±0,37 mm, kardiyak anomali grubunda ise 1,57±0,44 mm olarak saptanmıştır. Sürekli değişken olarak yapılan t-testi ve Mann-Whitney U testi karşılaştırmalarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla p=0,462 ve p=0,477). Her iki grubun medyan NT değerinin 1,50 mm olması, NT'nin mutlak ölçüm değeri üzerinden tek başına

değerlendirildiğinde izole fetal kardiyak anomalileri ayırt etmede sınırlı olduğunu düşündürmektedir (18,37).

Buna karşılık, NT'nin gestasyonel yaşa göre normalize edilmiş değerlerle ve eşik analizleriyle değerlendirilmesi daha anlamlı sonuçlar ortaya koymuştur. NT MoM ≥1,0 eşiğinin üzerinde kalan gebelerin oranı normal grupta %33,1 iken kardiyak anomali grubunda %52,6 olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (OR=2,24; p=0,041). Bu sonuç, NT değerinin gestasyonel yaşa göre beklenen medyanın üzerinde seyretmesinin fetal kardiyak anomali olasılığını yaklaşık 2,2 kat artırabileceğini göstermektedir (1,18).

NT ≥1,8 mm eşiği açısından da klinik olarak dikkate değer bir eğilim izlenmiştir. Bu eşik değerin üzerinde kalan gebelerin oranı normal grupta %20,4, kardiyak anomali grubunda ise %36,8 olarak bulunmuş; odds oranı 2,28 hesaplanmış ve p değeri 0,053 ile istatistiksel anlamlılık sınırında kalmıştır. Bu bulgu, özellikle sınırlı örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalarda istatistiksel anlamlılık ile klinik anlamlılığın birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Anomali alt tiplerine göre yapılan değerlendirmede NT değerlerinin hemodinamik açıdan daha ağır anomalilerde daha yüksek seyrettiği görülmüştür. TOF grubunda NT ortalaması 2,05±0,35 mm, TGA grubunda 1,89±0,58 mm ve HLHS grubunda 1,85±0,05 mm iken, hemodinamik etkisi daha sınırlı olan VSD grubunda NT ortalaması 1,42±0,33 mm olarak saptanmıştır. Bu dağılım, NT artışının yalnızca kardiyak anomalinin varlığını değil, anomalinin klinik ağırlığını ve erken fetal hemodinamik etkilerini de yansıtabileceğini düşündürmektedir (17,18,37).

Sonuç olarak, NT sürekli değişken olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olsa da, MoM temelli ve eşik değer odaklı analizler NT'nin fetal kardiyak anomaliler açısından klinik önemini desteklemektedir (1,18,37). Bu nedenle NT'nin tek başına tanısal bir test olarak değil, PAPP-A, serbest β-hCG, Doppler parametreleri ve detaylı fetal kardiyak görüntüleme ile birlikte yorumlanması daha uygun olacaktır (25,34,37).

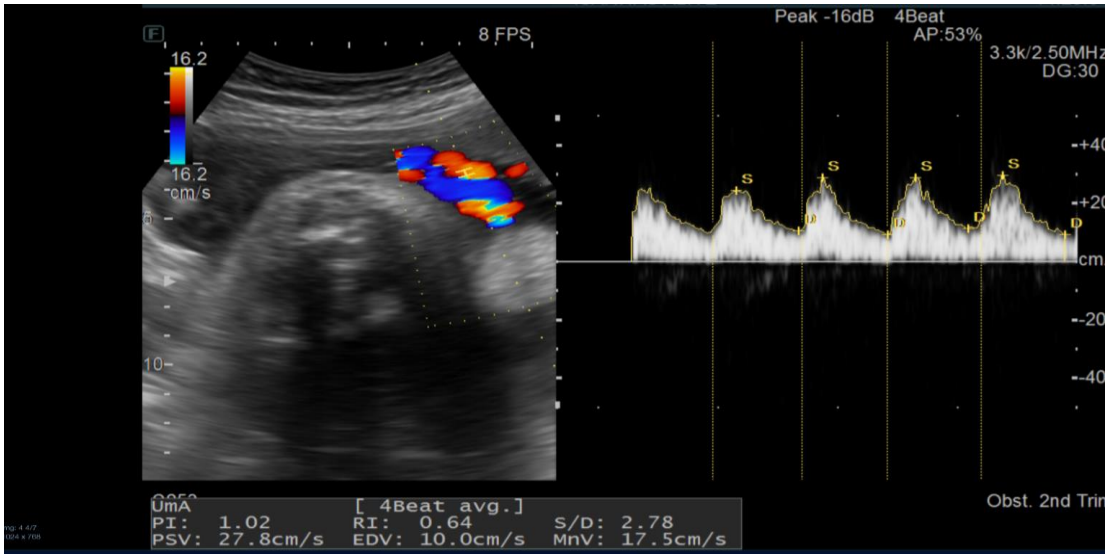
5.5. UMBİLİKAL ARTER PULSATİLİTE İNDEKSİ BULGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UA PI ortalama değerleri normal gebelik grubunda 0,913±0,115, kardiyak anomali grubunda ise 0,894±0,128 olarak saptanmıştır. T-testi ve Mann-Whitney U testi ile yapılan karşılaştırmalarda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (sırasıyla p=0,381 ve p=0,752). Varyans homojenliğinin korunmuş olması da (Levene p=0,551), gruplar arasında UA PI dağılımının genel olarak benzer olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, UA PI'nın fetal kardiyak anomali varlığını tek başına öngörmede yeterli bir belirteç olmadığını düşündürmektedir (21,37).

Bununla birlikte, kardiyak anomali grubunun neonatal klinik sonuçlara göre değerlendirilmesi daha anlamlı bir tablo ortaya koymuştur. YYBÜ yatışı gerektiren kardiyak anomalili yenidoğanlarda fetal UA PI ortalaması 0,981±0,103 iken, YYBÜ yatışı gerektirmeyen olgularda 0,870±0,123 olarak bulunmuştur. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olması (p=0,042), UA PI'nın kardiyak anomalinin varlığından çok, anomalinin klinik ağırlığı ve neonatal prognozu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (19,20).

Bu ilişki fetal kardiyak hemodinami ve plasental vasküler direnç arasındaki etkileşimle açıklanabilir. Hemodinamik etkisi belirgin olan kardiyak anomalilerde fetal-plasental dolaşımın uyum kapasitesi azalabilir ve bu durum umbilikal arter akımında direnç artışı şeklinde yansıyabilir (19,22). Bu nedenle UA PI artışı, doğrudan kardiyak anomali tanısından ziyade fetal-plasental dolaşım üzerindeki hemodinamik yükün dolaylı bir göstergesi olarak değerlendirilebilir (19,20,22).

Sonuç olarak, UA PI normal gebelikler ile kardiyak anomalili gebelikleri ayırt etmede bağımsız bir tarama belirteci olarak yeterli görünmemektedir (21,37). Ancak YYBÜ yatışı gerektiren olgularda anlamlı derecede yüksek bulunması, UA PI'nın anomali ağırlığı ve neonatal prognoz hakkında tamamlayıcı bilgi sağlayabileceğini göstermektedir (19,20).



Şekil 6. Umbilikal arter Doppler ölçümünde akım dalga formu ve pulsatilite indeksi değerlendirmesi

5.6. PERİNATAL SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışma grubumuzda YYBÜ yatış oranı normal gebeliklerde %4,5 (7/157), kardiyak anomali grubunda ise %17,9 (7/39) olarak saptanmıştır. Bu fark Fisher tam testi ile istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır (OR=4,69; %95 GA: 1,54-14,30; p=0,009). Buna göre kardiyak anomalili yenidoğanlarda YYBÜ yatışı riski normal gebeliklere göre belirgin şekilde artmaktadır (32,34).

Beşinci dakika Apgar skoru açısından her iki grubun medyanı 9 olmakla birlikte, Mann-Whitney U testi grupların dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir (p=0,0006). Kardiyak anomali grubunda standart sapmanın normal gebelik grubuna göre daha yüksek olması (1,65'e karşı 1,00), bu grupta neonatal uyum açısından heterojen bir dağılım bulunduğunu göstermektedir. Kategorik analizde Apgar 5. dakika skoru 7'nin altında kalan yenidoğan oranı normal grupta %1,3 (2/157), kardiyak anomali grubunda ise %12,8 (5/39) olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (OR=11,40; %95 GA: 2,12-61,23; p=0,004). Bu bulgu, kardiyak anomalili gebeliklerde doğum sonrası yenidoğan desteğinin önceden planlanmasının klinik açıdan önemli olduğunu göstermektedir (32,34).

Kategorik analizde düşük doğum ağırlığı oranı normal gebeliklerde %6,37 (10/157), kardiyak anomali grubunda ise %20,5 (8/39) olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (OR=3,77; %95 GA: 1,38-10,32; p=0,012) ve kardiyak

anomalili gebeliklerde düşük doğum ağırlığı riskinin yaklaşık dört kat arttığını göstermektedir (23,36,37).

Kardiyak anomali grubunda PAPP-A düzeyi ile doğum ağırlığı arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir (Spearman r=0,430; p=0,008). Özellikle PAPP-A <0,5 MoM olan olgularda doğum ağırlığı belirgin düşük bulunmuştur (1816±1104 g ve 3163±593 g; Mann-Whitney U p=0,007). Aynı grupta <2500 g doğum oranı %75 (6/8) iken, PAPP-A ≥0,5 MoM grubunda %6,45 (2/31) olarak saptanmıştır (OR=43,50; %95 GA: 5,08-372,73; p=0,0002). Bu bulgular, kardiyak anomalili gebeliklerde PAPP-A <0,5 MoM değerinin düşük doğum ağırlığı ve olası plasental fonksiyon bozukluğu açısından güçlü ilişkili bir erken belirteç olabileceğini göstermektedir (3,6,23,37).

5.7. PLASENTAL DİSFONKSİYON HİPOTEZİ VE KOMBİNE BELİRTEÇ YAKLAŞIMI

Son yıllardaki çalışmalar, bazı fetal kardiyak anomalilerin plasental disfonksiyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (23,36,37). Çalışmamızda PAPP-A düzeylerinin özellikle düşük doğum ağırlığı ile ilişkili bulunması, bu hipotezi destekleyen bulgulardan biridir (3,6). PAPP-A düşüklüğü plasental sentez veya sekresyon fonksiyonunda bozulmayı, doğum ağırlığındaki azalma ise fetal büyüme kısıtlılığı ve plasental yetersizlik olasılığını düşündürebilir (3,5,6). Birinci trimesterde saptanan bu değişikliklerin doğum sonrası klinik sonuçlarla ilişkili olması, fetal kardiyak anomaliler ile plasental fonksiyon bozukluğu arasındaki olası bağlantıyı güçlendirmektedir (23,37).

Bununla birlikte, çalışmamızda PAPP-A, NT ve UA-PI parametrelerinin tek başına ayırt edici güçlerinin sınırlı olduğu saptanmıştır. Buna karşın, serbest β-hCG düzeylerinin kardiyak anomali grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunması, bu belirtecin izole majör fetal kardiyak anomaliler açısından dikkate değer bir biyokimyasal gösterge olabileceğini düşündürmektedir (p<0,001). Parametrelerin birlikte değerlendirildiği modelde tanısal performansın arttığı ve üçlü ham modelin AUC=0,625 ile en yüksek ayırt edicilik düzeyine ulaştığı görülmüştür. Bu bulgular, serbest β-hCG, PAPP-A, NT ve UA-PI parametrelerinin kombine

değerlendirilmesinin fetal kardiyak anomalilerin erken dönemde öngörülmesine ve olumsuz perinatal sonuçlar açısından riskli gebeliklerin belirlenmesine katkı sağlayabileceğini göstermektedir (18,25,37).

Bu yaklaşım, birinci trimester tarama testlerinin yalnızca anöploidi risk değerlendirmesiyle sınırlı olmadığını; fetal kardiyak anomaliler ve perinatal risk sınıflaması açısından da destekleyici bilgi sağlayabileceğini ortaya koymaktadır (24,25,37). Bununla birlikte, söz konusu belirteçler tanı koydurucu testler olarak değil, risk belirleme ve klinik izlem planlamasına katkı sağlayan tamamlayıcı parametreler olarak değerlendirilmelidir (34,37).

5.8. ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ VE SINIRLILIKLARI

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında, retrospektif tasarımına rağmen klinik, biyokimyasal, ultrasonografik ve perinatal verilerin birlikte değerlendirilmiş olması yer almaktadır. Normal gebeliklerden oluşan bir kontrol grubunun kullanılması, gruplar arası karşılaştırmalı analiz yapılmasına olanak sağlamıştır. Ayrıca perinatal sonuçların birinci trimester belirteçleriyle birlikte analiz edilmesi, çalışmanın klinik değerini artırmaktadır.

Bununla birlikte çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Çalışmanın tek merkezli ve retrospektif olması,kardiyak anomali grubunun 39 olgudan oluşması ve bazı alt grup analizlerinde olgu sayısının daha da azalması, sonuçların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Özellikle PAPP-A <0,5 MoM gibi eşik analizlerinde güçlü ilişkiler saptanmış olsa da, bu sonuçların küçük alt grup sayıları nedeniyle dikkatli yorumlanması gerekmektedir.

Bunun yanında, bazı sonuçların bağımsız öngörücü olarak değerlendirilebilmesi için maternal yaş, gebelik haftası, doğum haftası ve anomali tipi gibi potansiyel karıştırıcı değişkenleri içeren çok değişkenli analizlere ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, ilk trimester kombine tarama parametreleri olan PAPP-A, serbest β-hCG, NT ve UA-PI'nin izole majör fetal kardiyak anomalilerle ilişkisi değerlendirilmiştir. Bulgularımız, bu parametrelerin tek başına kardiyak anomalileri öngörmede sınırlı tanısal güce sahip olduğunu göstermiştir.

Çalışmanın en dikkat çekici biyokimyasal bulgusu, kardiyak anomali grubunda serbest β-hCG düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmasıdır. PAPP-A, NT ve UA-PI değerleri tek başına güçlü ayırt edici belirteçler olarak öne çıkmamış olsa da, NT MoM ≥1,0 eşiğinin kardiyak anomali grubunda daha sık görülmesi ve UA-PI değerlerinin YYBÜ yatışı gerektiren olgularda daha yüksek bulunması, bu parametrelerin klinik risk değerlendirmesinde tamamlayıcı bilgi sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Perinatal sonuçlar açısından kardiyak anomalili gebeliklerde YYBÜ yatışı, düşük Apgar skoru ve düşük doğum ağırlığı oranları daha yüksek bulunmuştur. Özellikle PAPP-A <0,5 MoM olan kardiyak anomali olgularında doğum ağırlığının belirgin düşük olması, PAPP-A'nın fetal büyüme etkilenmesi ve olası plasental fonksiyon bozukluğu açısından erken dönem bir risk belirteci olabileceğini desteklemektedir.

Sonuç olarak, ilk trimester biyokimyasal ve ultrasonografik parametreler izole majör fetal kardiyak anomalilerin tanısında tek başına yeterli değildir. Ancak bu parametreler, fetal kardiyak görüntüleme gereksiniminin belirlenmesi, riskli gebeliklerin daha erken tanımlanması ve perinatal yönetimin planlanması açısından yardımcı belirteçler olarak değerlendirilebilir. Daha geniş örneklemli ve prospektif çalışmalarla bu bulguların desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Hyett JA, Perdu M, Sharland GK, Snijders RS, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation as a marker for major cardiac defects. Ultrasound Obstet Gynecol. 1997;10(4):242-6.
2. 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(1):7-10.
3. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(4):1762-7.
4. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. 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(4):1452-8.
5. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT, Johnstone EW, Laursen UH, Füchtbauer EM, et al. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. Development. 2004;131(5):1187-94.
6. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). Am J Obstet Gynecol. 2004;191(4):1446-51.
7. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, Kim GJ, Kim MR, Espinoza J, et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2005;17(1):3-18.

8. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med. 2004;350(7):672-83.

9. Llurba E, Syngelaki A, Sánchez O, Carreras E, Cabero L, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11-13 weeks' gestation and fetal cardiac defects. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;42(2):169-74.

10. Andrietti S, Carlucci S, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Repeat measurements of uterine artery pulsatility index, mean arterial pressure and serum placental growth factor at 12, 22 and 32 weeks in prediction of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017;50(2):221-7.

11. Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. J Matern Fetal Neonatal Med. 2008;21(1):9-23.

12. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. BMJ. 1992;304(6831):867-9.

13. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Lancet. 1998;352(9125):343-6.

14. Maiz N, Plasencia W, Dagklis T, Faros E, Nicolaides K. Ductus venosus Doppler in fetuses with cardiac defects and increased nuchal translucency thickness. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;31(3):256-60.

15. Borrell A, Gonce A, Martinez JM, Borobio V, Fortuny A, Coll O, et al. First-trimester screening for Down syndrome with ductus venosus Doppler studies in addition to nuchal translucency and serum markers. Prenat Diagn. 2005;25(10):901-5.

16. Pereira S, Ganapathy R, Syngelaki A, Maiz N, Nicolaides KH. Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. Obstet Gynecol. 2011;117(6):1384-91.

17. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(4):1005-21.

18. Atzei A, Gajewska K, Huggon IC, Allan L, Nicolaides KH. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;26(2):154-7.

19. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GK, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of umbilical artery Doppler indices in the second half of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2005;192(3):937-44.

20. Khalil A, Morales-Roselló J, Townsend R, Morlando M, Papageorghiou A, Bhide A, et al. Value of third-trimester cerebroplacental ratio and uterine artery Doppler indices as predictors of stillbirth and perinatal loss. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;47(1):74-80.

21. Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, Aiello E, Arduini D. Umbilical artery pulsatility index in the first trimester: comparison of values obtained by transabdominal and transvaginal approach. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013;26(13):1290-3.

22. Mäkikallio K, Jouppila P, Räsänen J. Human fetal cardiac function during the first trimester of pregnancy. Heart. 2005;91(3):334-8.

23. Llurba E, Sánchez O, Ferrer Q, Nicolaides KH, Ruíz A, Domínguez C, et al. Maternal and foetal angiogenic imbalance in congenital heart defects. Eur Heart J. 2014;35(11):701-7.

24. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn. 2011;31(1):7-15.

25. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;31(6):618-24.

26. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). J Med Screen. 2003;10(2):56-104.

27. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. N Engl J Med. 2005;353(19):2001-11.

28. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. Fetal Diagn Ther. 2013;33(1):8-15.

29. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;41(1):102-13.

30. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol. 2002;39(12):1890-900.

31. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2011;58(21):2241-7.

32. Allan LD, Sharland GK, Milburn A, Lockhart SM, Groves AM, Anderson RH, et al. Prospective diagnosis of 1,006 consecutive cases of congenital heart disease in the fetus. J Am Coll Cardiol. 1994;23(6):1452-8.

33. Khoshnood B, Lelong N, Houyel L, Thieulin AC, Jouannic JM, Magnier S, et al. Prevalence, timing of diagnosis and mortality of newborns with congenital heart defects: a population-based study. Heart. 2012;98(22):1667-73.

34. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2014;129(21):2183-242.

35. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, Garg V, Lacro RV, McGuire AL, et al. Genetic basis for congenital heart disease: revisited: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2018;138(21):e653-e711.

36. Ruiz A, Ferrer Q, Sánchez O, Ribera I, Arévalo S, Alomar O, et al. Placenta-related complications in women carrying a foetus with congenital heart disease. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(20):3271-5.

37. Fantasia I, Kasapoglu D, Kasapoglu T, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Fetal major cardiac defects and placental dysfunction at 11-13 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;51(2):194-8. doi:10.1002/uog.18839.

38. Øyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PKA, Melbye M. Recurrence of congenital heart defects in families. Circulation. 2009;120(4):295-301. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.857987.

39. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. Circulation. 2007;115(23):2995-3014. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183216.

40. Chen L, Yang T, Chen L, Wang L, Wang T, Zhao L, et al. Risk of congenital heart defects in offspring exposed to maternal diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2019;300(6):1491-506. doi:10.1007/s00404-019-05376-6.

41. Gullo G, Scaglione M, Laganà AS, Perino A, Andrisani A, Chiantera V, et al. Assisted reproductive techniques and risk of congenital heart diseases in children: a systematic review and meta-analysis. Reprod Sci. 2023;30:2896-906. doi:10.1007/s43032-023-01252-6.

42. Hunt LP, McInerney-Leo AM, Sinnott S, Sutton B, Fleming J, Elakis G, et al. Low first-trimester PAPP-A in IVF pregnancies, likely due to a biological cause. J Assist Reprod Genet. 2017;34(10):1367-75. doi:10.1007/s10815-017-0996-1.