T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İLK TRİMESTER MATERNAL SERUM BELİRTEÇLERİ VE İKİNCİ TRİMESTER UTERİN ARTER DOPPLER İNDEKSLERİNİN MATERNAL VE FETAL SONUÇLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Cemre ŞAHİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2025

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN
VARANK SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İLK TRİMESTER MATERNAL SERUM BELİRTEÇLERİ VE İKİNCİ TRİMESTER UTERİN ARTER DOPPLER İNDEKSLERİNİN MATERNAL VE FETAL SONUÇLARLA İLİŞKİSİ

Dr. Cemre ŞAHİN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Arzu Bilge TEKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2025

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

İÇİNDEKİLER iv

TEŞEKKÜR vi

SİMGELER VE KISALTMALAR viii

TABLOLAR LİSTESİ x

ŞEKİLLER LİSTESi xi

ÖZET xii

ABSTRACT xv

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 4

2.1.Antenatal Tarama Testleri 4

2.1.1. Birinci Trimester Tarama Testi Bileşenleri 7

2.2. Uterin Arter Doppler Değerlendirme 17

2.3. Gebeliğin Perinatal Komplikasyonları Ve Sonuçları 19

2.3.1 Gebelikte Hipertansif Hastalıklar 19

2.3.2. IUGR 29

2.3.3.Preterm Doğum 30

2.3.4.Gestasyonel Diyabetes Mellitus 32

2.3.5. Yenidoğan Yoğun Bakım Gereksinimi 34

3. GEREÇ VE YÖNTEM 36

4. BULGULAR 37

5. TARTIŞMA 48

6. SONUÇLAR 51

KAYNAKÇA 52

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her adımda bana rehberlik eden, cerrahi eğitimime olan desteği, bilgi birikimi ve anlayışıyla bu süreci benim için anlamlı kılan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Arzu Bilge Tekin'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim sürecim boyunca bilimsel düşünme becerimin gelişmesine katkı sağlayan, araştırma merakımı ve mesleki motivasyonumu güçlendiren değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Kale, Prof. Dr. Meral Aban ve Prof. Dr. Niyazi Tuğ'a emekleri, sabırları ve örnek kişilikleri ile bu yolculuğumu anlamlı kıldıkları için teşekkür ederim

Kliniğimize geldikleri günden itibaren her anlamda desteklerini esirgemeyen, deneyimleri ve yaklaşımlarıyla asistanlık sürecime değer katan Doç. Dr. Çiğdem Kunt İşgüder ve Uzm. Dr. Özge Kahramanoğlu'na içten teşekkür ederim.

Fakülte yıllarımdan asistanlık sürecime kadar eğitimime katkıda bulunan, hayatıma dokunmuş ve yol göstermiş tüm hocalarıma, ilk günden itibaren bilgi ve tecrübeleriyle beni yetiştirip geliştiren tüm kıdemlilerime bu mesleki yolculukta bana kattıkları için minnettarım.

Dört yıl boyunca en zor günlerimde de en güzel anlarımızda da yanımda olan, birlikte öğrenip birlikte büyüdüğüm eşkıdemlerim Dr. Hande Bilgin, Dr. Şule Kaşan, Dr. Nur Efşan Kolaç, Dr. Betül Kaya, Dr. Edanur Nazlıgül, Dr. Simay Bulut ve aramızdaki ilk uzmanımız Op. Dr. Beyza Sayın'a kalpten teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimde sonradan aramıza katılıp dostluklarıyla her daim yanımda olan sevgili Dr. Seher Koyuncu ve Dr. Sarp Kocagüney'e de içtenlikle teşekkür ederim.

Ve son olarak, ilk nefesimden bu yana yanımda olmuş, sevgisi, sabrı ve inancıyla bana her zaman güç vermiş canım annem Fatma Şahin'e ve ablası olmaktan her daim gurur duyduğum kardeşim Şamil Şahin'e, varlıkları ve koşulsuz destekleri için tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr.Cemre ŞAHİN

İstanbul- 2025

SİMGELER VE KISALTMALAR

PAPP-A: Pregnancy Associated Plasma Protein-A

β-hCG: Human Chorionic Gonadotropin

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

IUGR: Intrauterin Gelişme Geriliği

PI: Pulsatilite İndeksi

RI: Direnç İndeksi

AFP: Alpha-Fetoprotein

MoM: Multiple Of Median

SGA: Gebelik Haftasına Göre Küçük Fetus

LH: Lüteinizan Hormon

FSH: Folikül Stimülan Hormon

TSH : Tiroid Stimülan Hormon

MIF: Makrofaj Migrasyon Inhibitör Faktör

SAT: Son Adet Tarihi

PAS: Plasenta Akreata Spektrumu

NT: Fetal Ense Saydamlığı

CRL: Crown-Rump Length

UtAD: Uterin Arter Doppler Ultrasonu

PlGF: Plasental Büyüme Faktörü

sFlt-1: Çözünebilir Fms Benzeri Tirozin Kinaz-1

FGG: Fetal Gelişme Geriliği

PPV: Pozitif Prediktif Değeri

GHT: Gestasyonel Hipertansiyon

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

CRH: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

FFA: Serbest Yağ Asidi

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TTN: Transiyent Taşipne

TABLOLAR LİSTESİ

SAYFA NO

Tablo 1. Gebeliğin Hipertansif Bozuklukları ……21
Tablo 2. Preeklampsi Tanı Kriterleri..... 24
Tablo 3. Preterm doğum risk faktörleri Maternal Özellikler Mevcut Gebelik Özellikleri 32
Tablo 4. Sigara kullanımına göre doğum şeklinin ve yoğun bakım ünitesi endikasyonu kıyaslanması 40
Tablo 5. Kronik hastalık varlığına göre doğum şeklinin ve yoğun bakım ünitesi endikasyonu kıyaslanması..... 41
Tablo 6. Sigara kullanımı, YYBÜ, kronik hastalık varlığı ve gebelik komplikasyonu durumlarına göre maternal ve biyokimyasal değişkenlerin karşılaştırılması…..……42
Tablo 7. Sigara kullanımı, YYBÜ, kronik hastalık varlığı ve gebelik komplikasyonu durumlarına göre neonatal sonuçların karşılaştırılması……...44
Tablo 8. PAPP-A, Beta-hCG ve Doppler Ölçümleri ile Klinik Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar……...……...46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Katılımcıların demografik özellikleri……37
Şekil 2. Obstetrik Değişkenlerin Korelasyon Analizi…….39

ÖZET

AMAÇ: Gebelik, fizyolojik bir süreç olmasına rağmen, anne ve fetüs açısından önemli komplikasyonlar gelişebilen dinamik bir dönemdir. Bu süreçte meydana gelen perinatal komplikasyonlar hem maternal hem de fetal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Gebelik komplikasyonlarının erken öngörülmesi, maternal-fetal sağlığın korunması, erken müdahale olanaklarının planlanması ve perinatal mortalitenin azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla geliştirilen ultrasonografik yöntemlerin yanı sıra, son yıllarda biyokimyasal tarama testleri de önemli bir yer edinmiştir. Birinci trimester biyokimyasal belirteçleri arasında yer alan PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A) ve β-hCG (human chorionic gonadotropin), başlangıçta anöploidi taraması amacıyla kullanılmakla birlikte, günümüzde gebeliğin ilerleyen dönemlerinde gelişebilecek perinatal komplikasyonların öngörülmesinde de değerli göstergeler olarak değerlendirilmektedir. Biyokimyasal belirteçlere ek olarak, uterin arter Doppler ultrasonografi, gebelikte uteroplasental dolaşımın hemodinamik yapısını non-invaziv biçimde değerlendiren önemli bir yöntemdir.

Bu çalışmanın amacı ikili test ile bakılan maternal serum belirteçleri ve ikinci trimester uterin arter doppler değerlerinin maternal ve fetal sonuçlarla ilişkisini incelemektir.

GEREÇ YÖNTEM: Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1 Ocak 2019 ve 31 Aralık 2024 tarihleri arasında kadın hastalıkları ve doğum bölümünde doğum yapan, çalışma kriterlerine uygun hastanemizde ikili test ve ayrıntılı ultrasonu yapılan ve doğumunu hastanemizde gerçekleştiren 42 gebenin **retrospektif** incelenmesi planlandı. Hastalar klinik verileri, ikili test serum belirteçleri ve uterin arter doppler sonuçları ve doğum bilgilerine göre değerlendirilecektir. Hastaların ikili test serum belirteçleri, uterin arter doppler indeksleri ve doğum bilgileri hastane elektronik bilgi sisteminden alınacaktır. İki grup karşılaştırmalarında, normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız örneklem t-testi, normal dağılım

göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında 2x2 tablolar için Fisher exact testi uygulanmıştır. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde, her iki değişkenin de normal dağılım gösterdiği durumlarda Pearson korelasyon analizi, en az birinin normal dağılım göstermediği durumlarda Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR: Katılımcıların yaş ortalaması 30,9 ± 6,5 olup, gebelik haftası ortalaması 37,7 ± 2,7'dir. Ortalama gravida 3,0 ± 1,6, parite 1,6 ± 1,4 ve abort sayısı 0,4 ± 0,7 olarak hesaplanmıştır. Ortalama vücut kütle indeksi (VKİ) 28,2 ± 5,3 olup, minimum 18,4 ve maksimum 44,3 arasında değişmektedir. Doğum şekline göre katılımcıların %58,8'i sezaryen, %41,2'si normal spontan doğum yapmıştır. Ayrıca PAPP-A ile Sol Doppler arasında negatif ilişki ($r=-0.302$, $p=0.005$; Pearson) ve Gravida ile Sağ Doppler arasında zayıf pozitif ilişki ($r=0.214$, $p=0.050$; Spearman) bulunmuştur. Yenidoğan yoğun bakım gereksinimi açısından değerlendirildiğinde, yalnızca PAPP-A düzeyleri YYBÜ gereksinimi olan olgularda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (1.22±0.67 vs. 0.92±0.46; $p=0.026$), diğer parametrelerde fark izlenmemiştir. Gebelik komplikasyonu varlığı ise bazı parametrelerde anlamlı farklılıklarla ilişkilidir: komplikasyonu olan olgularda VKİ daha yüksek (29.90±5.35 vs. 26.76±4.79; $p=0.005$) ve komplikasyonu olanlarda PAPP-A düzeyi daha düşük (0.86±0.52 vs. 1.09±0.52; $p=0.047$) bulunmuştur.

SONUÇ: Çalışmamızda düşük PAPP-A düzeylerinin komplikasyonlarla, yüksek değerlerinin ise yenidoğan yoğun bakım gereksinimiyle ilişkili bulunması, bu parametrenin gebelik sürecindeki farklı fizyopatolojik mekanizmaları gösterebileceğini düşündürmektedir. Doppler parametreleriyle saptanan pozitif korelasyonlar, uteroplasental perfüzyonun biyokimyasal göstergelerle birlikte değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Bu bulgular, tek başına PAPP-A veya Doppler ölçümlerinin sınırlı tanısal değeri olduğunu, ancak kombine biçimde kullanıldıklarında erken risk belirleme stratejilerine katkı sağlayabileceklerini göstermektedir.

Sonuç olarak, PAPP-A düzeyi hem gebelik komplikasyonlarının öngörülmesinde hem de perinatal izlemde anlamlı bir belirteçtir. Ancak bu parametrenin yorumlanmasında maternal VKİ, gebelik haftası, ölçüm zamanı ve diğer klinik faktörlerin birlikte dikkate alınması gerekmektedir. İleriye dönük, daha geniş örneklemli prospektif çalışmalarla PAPP-A'nın ve Doppler indekslerinin kombine kullanımının prediktif gücünün doğrulanması, klinik uygulamalara önemli katkı sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: PAPP-A, Beta-hCG, doppler

ABSTRACT

OBJECTIVE: Although pregnancy is a physiological process, it remains a dynamic period during which significant complications may develop for both the mother and fetus. Perinatal complications that arise during this period constitute some of the leading causes of maternal and fetal morbidity and mortality. Early prediction of pregnancy complications is of great importance for preserving maternal–fetal health, enabling early intervention, and reducing perinatal mortality.
In addition to ultrasonographic methods developed for this purpose, biochemical screening tests have gained considerable importance in recent years. Among the first-trimester biochemical markers, PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein-A) and β-hCG (human chorionic gonadotropin), which were initially utilized for aneuploidy screening, are now recognized as valuable indicators in predicting perinatal complications that may develop in the later stages of pregnancy.
Alongside biochemical markers, uterine artery Doppler ultrasonography is a crucial non-invasive method that evaluates the hemodynamic structure of uteroplacental circulation during pregnancy.

The aim of this study is to investigate the relationship between maternal serum markers measured in the first-trimester double test and second-trimester uterine artery Doppler values with maternal and fetal outcomes.

MATERIALS AND METHODS: This retrospective study was conducted at Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital between January 1, 2019, and December 31, 2024. A total of 42 pregnant women who met the study criteria, underwent both the first-trimester double test and detailed ultrasonographic examination, and delivered at our hospital were included.
Clinical data, serum markers from the double test, uterine artery Doppler results, and delivery information were retrieved from the hospital's electronic medical record system.

For group comparisons, the independent samples t-test was used for normally distributed variables, while the Mann–Whitney U test was applied for non-normally distributed variables. The Fisher exact test was employed for comparing categorical variables in 2×2 tables. Relationships between variables were analyzed using

Pearson’s correlation test when both variables showed normal distribution and Spearman’s correlation test when at least one variable did not. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS: The mean age of the participants was 30.9 ± 6.5 years, and the mean gestational age was 37.7 ± 2.7 weeks. The mean gravida was 3.0 ± 1.6, parity 1.6 ± 1.4, and the mean number of abortions 0.4 ± 0.7. The mean body mass index (BMI) was 28.2 ± 5.3, ranging from 18.4 to 44.3. Regarding the mode of delivery, 58.8% of the participants underwent cesarean section, while 41.2% had a normal spontaneous vaginal delivery.
A negative correlation was found between PAPP-A and left uterine artery Doppler indices (r = −0.302, p = 0.005; Pearson), and a weak positive correlation was observed between gravida and right uterine artery Doppler values (r = 0.214, p = 0.050; Spearman).
When evaluated in terms of neonatal intensive care unit (NICU) requirement, only PAPP-A levels were significantly higher in cases requiring NICU admission (1.22 ± 0.67 vs. 0.92 ± 0.46; p = 0.026), while no significant differences were observed in other parameters.
The presence of pregnancy complications was associated with significant differences in certain parameters: BMI was higher in cases with complications (29.90 ± 5.35 vs. 26.76 ± 4.79; p = 0.005), and PAPP-A levels were lower (0.86 ± 0.52 vs. 1.09 ± 0.52; p = 0.047).

CONCLUSION: In our study, low PAPP-A levels were associated with pregnancy complications, whereas higher levels were linked to increased neonatal intensive care requirements, suggesting that this parameter may reflect different pathophysiological mechanisms throughout pregnancy. The positive correlations observed with Doppler parameters emphasize the importance of assessing uteroplacental perfusion alongside biochemical markers.
These findings indicate that while PAPP-A or Doppler measurements alone have limited diagnostic value, their combined use may contribute to early risk assessment strategies.

In conclusion, PAPP-A level serves as a significant marker both in predicting pregnancy complications and in perinatal monitoring. However, interpretation of this parameter should take into account maternal BMI, gestational age, timing of measurement, and other clinical factors. Future large-scale prospective studies validating the combined predictive power of PAPP-A and Doppler indices would make a valuable contribution to clinical practice.

Keywords: PAPP-A, β-hCG, Doppler

1. GİRİŞ

Gebelik, fizyolojik bir süreç olmasına rağmen, anne ve fetüs açısından önemli komplikasyonlar gelişebilen dinamik bir dönemdir. Bu süreçte meydana gelen perinatal komplikasyonlar hem maternal hem de fetal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Günümüzde gebeliğin sağlıklı ilerleyişini tehdit eden durumların erken dönemde saptanması, obstetrik izlemin temel hedeflerinden biridir. (1).

Olumsuz perinatal sonuçlar arasında en sık karşılaşılan durumlar; preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), erken doğum, fetal distres, intrauterin fetal ölüm ve plasental yetmezlik gibi tablolardır. Bu komplikasyonlar, özellikle plasentasyonun bozulması, uteroplasental dolaşımın yetersizliği ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (2). Erken gebelik haftalarındaki trofoblast invazyonunun yetersizliği, ilerleyen dönemlerde hem maternal hem de fetal dolaşımı etkileyen zincirleme patolojik süreçlerin temelini oluşturmaktadır (3).

Gebelik komplikasyonlarının erken öngörülmesi, maternal-fetal sağlığın korunması, erken müdahale olanaklarının planlanması ve perinatal mortalitenin azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla geliştirilen ultrasonografik yöntemlerin yanı sıra, son yıllarda biyokimyasal tarama testleri de önemli bir yer edinmiştir (4).

Birinci trimester biyokimyasal belirteçleri arasında yer alan PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A) ve β-hCG (human chorionic gonadotropin), başlangıçta anöploidi taraması amacıyla kullanılmakla birlikte, günümüzde gebeliğin ilerleyen dönemlerinde gelişebilecek perinatal komplikasyonların öngörülmesinde de değerli göstergeler olarak değerlendirilmektedir (5, 6).

PAPP-A, trofoblast ve desidua tarafından sentezlenen, fetal ve plasental büyüme süreçlerinde görev alan bir proteazdır. Düşük PAPP-A düzeylerinin, plasental yetmezlik, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), erken doğum ve preeklampsi gibi olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. PAPP-A'nın düşüklüğü,

trofoblastik fonksiyon bozukluğunun erken bir biyokimyasal göstergesi olarak kabul edilmektedir (7).

Benzer şekilde β-hCG, trofoblastik hücrelerden salgılanan glikoprotein yapısında bir hormondur. Gebeliğin erken dönemlerinde yüksek düzeyleri, korpus luteumun devamlılığını ve progesteron sentezini sağlayarak gebeliğin idamesinde önemli rol oynar. Ancak anormal β-hCG seviyeleri, kromozomal anomaliler, plasental disfonksiyon ve preeklampsi gibi komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur (1).

Bu biyokimyasal belirteçlerin gebeliğin erken haftalarında değerlendirilmesi, sadece kromozomal anomalilerin değil, aynı zamanda gebelik komplikasyonlarının öngörülmesine de olanak tanımaktadır. Bu sayede, yüksek riskli gebeler erken dönemde belirlenebilmekte ve uygun izlem, tedavi ve doğum planlaması yapılabilmektedir (8).

Uterin arter Doppler ultrasonografi, gebelikte uteroplasental dolaşımın hemodinamik yapısını non-invaziv olarak değerlendirmeye olanak sağlayan önemli bir tanısal yöntemdir. Spiral arterlerin trofoblast invazyonu sonucu düşük dirençli damarlara dönüşmesi normal plasentasyonun temelini oluşturur. Bu fizyolojik dönüşümün yetersiz olduğu olgularda uterin arterde artmış direnç, yüksek pulsatilite indeksi (PI) ve erken diyastolik çentik (notching)saptanmakta; bu bulgular plasental yetmezlik, preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği (IUGR) gibi olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkilendirilmektedir (2).

Sonuç olarak, gebelikte olumsuz perinatal sonuçların önlenebilmesi, erken dönemde risk altındaki gebelerin doğru biçimde belirlenmesine bağlıdır (1). Bu amaçla geliştirilen biyokimyasal ve ultrasonografik yöntemler, özellikle plasentasyon sürecindeki bozuklukların erken göstergelerini ortaya koymada önemli bir yere sahiptir (2).

Gebeliğin ilk trimesterinde ölçülen maternal serum PAPP-A ve β-hCG düzeyleri, başlangıçta anöploidi taraması amacıyla kullanılmış olsa da, günümüzde plasental fonksiyon bozukluğu, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve erken doğum gibi komplikasyonların öngörülmesinde de değerli belirteçler olarak

değerlendirilmektedir (5,6). Düşük PAPP-A düzeyleri, trofoblastik invazyonun yetersizliğini ve plasental perfüzyonun azalmasını yansıtarak kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkilendirilmektedir (7).

Benzer şekilde, β-hCG düzeylerindeki anormallikler de plasental disfonksiyon, preeklampsi ve fetal gelişme geriliği gibi durumlarla bağlantılıdır (1). Bu nedenle erken dönemde yapılan biyokimyasal değerlendirmeler, yalnızca kromozomal anomali riskini değil, aynı zamanda gebelik komplikasyonlarının erken öngörüsünü de mümkün kılmaktadır (4).

Biyokimyasal belirteçlere ek olarak, uterin arter Doppler ultrasonografi, gebelikte uteroplasental dolaşımın hemodinamik yapısını non-invaziv biçimde değerlendiren önemli bir yöntemdir (58). Spiral arterlerin trofoblast invazyonuyla düşük dirençli damarlara dönüşümünün yetersiz kaldığı olgularda uterin arterde artmış direnç, yüksek pulsatilite indeksi (PI) ve erken diyastolik çentik (notching) saptanmakta; bu bulgular ilerleyen haftalarda preeklampsi ve IUGR gelişimi için güçlü göstergeler olarak değerlendirilmektedir (59).

Bu nedenle, biyokimyasal belirteçlerin uterin arter Doppler bulgularıyla birlikte değerlendirilmesi, yüksek riskli gebeliklerin erken dönemde saptanmasını kolaylaştırmakta ve perinatal komplikasyonların önlenmesine yönelik klinik yönetimi güçlendirmektedir (5). Bu doğrultuda çalışmamızda, birinci trimester PAPP-A ve β-hCG düzeyleri ile uterin arter Doppler ölçümlerinin, gebeliğin ilerleyen haftalarındaki perinatal sonuçlarla ilişkisi değerlendirilmiş ve bu parametrelerin erken öngörü gücü araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Antenatal Tarama Testleri

Antenatal takip sürecinde fetal anomalilerin erken dönemde saptanması, sağlıklı bir gebelik yönetimi açısından büyük önem taşımaktadır. Günümüzde ultrasonografinin yanı sıra biyokimyasal tarama testlerinin de kullanıma girmesiyle, fetal anomali taramasında tanısal doğruluk artmış ve gebelik sonuçlarında anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir. Başlangıçta yalnızca kromozomal ve yapısal anomalilerin risk değerlendirmesinde kullanılan bu testlerdeki biyokimyasal belirteçlerin, son yıllarda preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği ve erken doğum gibi gebelik komplikasyonlarını öngörmede de yararlı olabileceği gösterilmiştir. Bu bulgular, söz konusu belirteçlerin rutin antenatal taramalara entegre edilmesinin, maternal ve fetal morbidite ile mortalite oranlarının azaltılmasına önemli katkılar sağlayabileceğini düşündürmektedir (9).

İlk trimester maternal serum PAPP-A ve ß-hCG değerlerinin, kromozomal anomali riski tayini dışında, ilerleyen gebelik haftalarındaki komplikasyonları öngörmede anlamlı olabileceği fikri, araştırmacıları bu konuda çok sayıda çalışma yapmaya sevk etmiştir (10,11). Özellikle preeklampsi gibi maternal ve fetal morbidite ve mortalitesi yüksek olan komplikasyonların erken tanı ve tedavisine katkısı olması ihtimali konuya olan ilgiyi her geçen gün artırmaktadır.

Down Sendromu (Trizomi 21), en sık rastlanan kromozomal anomalilerden biri olup, yaklaşık her 800–1000 canlı doğumda bir görülmektedir. İlk olarak 1866 yılında J. L. H. Down tarafından karakteristik fenotipik özellikleri tanımlanmış, daha sonra 1959 yılında Lejeune ve çalışma arkadaşları tarafından bu sendromun 21. kromozomun trizomisi sonucu geliştiği ortaya konmuştur. Down Sendromu, genetik temelli zihinsel gerilik ve gelişimsel bozuklukların en yaygın nedeni olarak kabul edilmekte olup, prenatal tanı ve tarama yöntemlerinin gelişmesiyle erken dönemde tespiti mümkün hâle gelmiştir (12, 13).

Trizomi 21 olgularının büyük bir kısmı sporadik olarak ortaya çıkmakla birlikte, Down Sendromu görülme olasılığı artan maternal yaş ile doğru orantılı olarak

yükselmektedir. Anne yaşı ilerledikçe oositlerde meydana gelen nondisjunction (ayrılmama) hatalarının sıklığı artmakta, bu durum da kromozomal anomalilerin oluşum riskini belirgin şekilde yükseltmektedir. Literatürde, 20 yaşındaki bir kadında Down Sendromlu fetus sahibi olma olasılığı yaklaşık 1/1925 iken, bu risk 30 yaşında 1/885'e, 35 yaşında 1/365'e, 40 yaşında 1/110'a ve 45 yaş ve üzerindeki gebeliklerde 1/50'nin üzerine çıkmaktadır (12).

Down Sendromu olgularında intrauterin kayıp oranı dikkat çekicidir. Yapılan araştırmalar, bu vakaların yaklaşık %30'unun 12–40. gebelik haftaları arasında, %20'sinin ise 16–40. haftalar arasında fetal ölümle sonuçlandığını göstermektedir. Bu durum, Down Sendromu'nun yalnızca doğum sonrası morbiditeyle değil, aynı zamanda prenatal dönemde artmış fetal kayıp riskiyle de ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (14).

Down Sendromu'na bağlı intrauterin kayıpların önemli bir kısmı, fetüste görülen ciddi yapısal anomaliler ve intrauterin büyüme kısıtlılıklarıyla ilişkilidir. Canlı doğan olgularda ise, sendroma özgü fenotipik özelliklerin yanı sıra, özellikle major kardiyak anomaliler başta olmak üzere çeşitli organ sistemlerini etkileyen ciddi malformasyonlar izlenebilmektedir. Bununla birlikte, bu anomalilerin görülme sıklığı ve şiddeti geniş bir değişkenlik göstermektedir. Özellikle kromozomal mozaisizm saptanan olgularda klinik tablo genellikle daha hafif seyretmekte, fenotipik bulgular tam trizomi vakalarına kıyasla daha az belirgin olabilmektedir (12).

Down Sendromu, ölümcül olmayan trizomiler arasında en sık görülen form olması nedeniyle, prenatal genetik tarama ve tanı protokollerinin başlıca odak noktalarından birini oluşturmaktadır. Prenatal dönemde uygulanan tarama testleri, yüksek riskli olguların belirlenmesinde önemli bir rol oynamakla birlikte, kesin tanı koydurucu nitelikte değildir. Bu testler arasında en yaygın kullanılan yöntemlerden biri olan birinci trimester kombine tarama testi, gebeliğin 11–14. haftaları arasında gerçekleştirilmektedir. Bu dönemde ultrasonografik olarak ölçülen fetal nukal translusensi (ense kalınlığı) değerine ek olarak, maternal serumda PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) ve β-hCG (beta-human chorionic gonadotropin) düzeyleri değerlendirilmektedir. Bu kombinasyon ile Down Sendromlu

fetüslerin yaklaşık %67–75'i saptanabilmekte; ancak testin yaklaşık %5 oranında yalancı pozitif sonuç verme olasılığı bulunmaktadır (15).

İkinci trimester tarama testi, literatürde sıklıkla üçlü test olarak adlandırılmakta olup, gebeliğin 16–18. haftaları arasında uygulanmaktadır. Bu test kapsamında maternal serumda AFP (alpha-fetoprotein), serbest β-hCG (free human chorionic gonadotropin) ve uE3 (unconjugated estriol) düzeyleri değerlendirilerek fetal kromozomal anomaliler açısından risk analizi yapılmaktadır. Üçlü test ile Down Sendromu olgularının yaklaşık %65–70'i saptanabilmekte; ancak testin yaklaşık %5 oranında yalancı pozitiflik gösterdiği bildirilmektedir. Bu nedenle, tarama sonucunda yüksek risk saptanan olgularda kesin tanının amniyosentez gibi invaziv tanı yöntemleriyle doğrulanması gerekmektedir (16).

Bazı durumlarda üçlü teste ek olarak maternal serumda inhibin A düzeyinin de değerlendirilmesiyle dörtlü test uygulanmaktadır. Bu ek parametrenin dahil edilmesi, testin duyarlılığını artırarak Down Sendromlu olguların saptanma oranını yaklaşık %81'e kadar yükseltmektedir. Bu yönüyle dörtlü test, ikinci trimesterde kullanılan tarama yöntemleri arasında daha yüksek tanısal performans sunmakta ve riskli olguların belirlenmesinde önemli bir avantaj sağlamaktadır (17).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, tarama testlerinde kullanılan biyokimyasal belirteçlerin yalnızca kromozomal ve yapısal anomalilerin risk değerlendirmesinde değil, aynı zamanda gebelik sürecinde ortaya çıkabilecek komplikasyonların öngörülmesinde de değerli bilgiler sağlayabileceğini ortaya koymuştur. Özellikle gebeliğin 11–14. haftaları arasında ölçülen PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) düzeylerinin düşük olmasının, birçok olumsuz perinatal sonucun habercisi olabileceği bildirilmiştir. PAPP-A MoM (multiple of median) değerlerinin değerlendirilmesiyle, gebelik haftasına göre küçük fetus (SGA), intrauterin gelişme geriliği (IUGR), ölü doğum, erken doğum ve preeklampsi gibi komplikasyonların gelişme riskine ilişkin öngörülerde bulunulabileceği gösterilmiştir (18).

PAPP-A düzeylerinin yalnızca ileri gebelik haftalarındaki olumsuz perinatal sonuçlarla değil, aynı zamanda erken gebelik kayıpları ile de ilişkili olduğu ve bu açıdan prediktif bir belirteç olarak değerlendirilebileceği gösterilmiştir (19).

Fetal ya da plasental kaynaklı biyokimyasal moleküllerin düzeyleri, gebelik haftasına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu markerlar için evrensel bir referans aralığı tanımlamak mümkün olmadığından, ölçümler arasında karşılaştırılabilirliği sağlamak amacıyla değerlerin standardizasyonu gerekmektedir. Bu doğrultuda, biyokimyasal parametreler klinik merkezlerde medyanın katları şeklinde, yani Multiple of Median (MoM) değeri olarak ifade edilmektedir. MoM, ölçülen parametre değerinin aynı gebelik haftasındaki sağlıklı gebeliklerin medyan değerine oranını göstermektedir. Bu oran 1 olduğunda normal bir sonucu, 2 olduğunda yüksek, 0.5 olduğunda ise düşük bir değeri temsil etmektedir (6).

2.1.1. Birinci Trimester Tarama Testi Bileşenleri

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

Human chorionic gonadotropin (hCG), gebelik hormonu olarak bilinen ve lüteinizan hormon (LH) ile benzer biyolojik aktiviteye sahip bir glikoprotein yapısındaki hormondur. Her iki hormon da etkilerini aynı plazma membranındaki LH/hCG reseptörleri aracılığıyla göstermektedir. hCG'nin kandaki veya idrardaki varlığının saptanması, neredeyse her zaman gebeliğin biyokimyasal bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Gebeliğin oluşmasında ve sürdürülmesinde önemli yeri olan bir hormondur (20).

hCG, gebelik göstergesi olmasının yanı sıra, trofoblastik hastalıklar ve germ hücreli tümörlerin tanı ve takibinde de önemli bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, birinci trimesterde Down Sendromu taraması amacıyla yapılan kombine testin temel biyokimyasal bileşenlerinden biridir (21).

hCG molekülü, birbirinden farklı yapısal özellikler gösteren iki alt birimden —α (alfa) ve β (beta) alt ünitelerinden— oluşmaktadır. Bu hormon, yapısal açıdan diğer glikoprotein yapısındaki hormonlar olan LH (luteinizan hormon), FSH (folikül stimülan hormon) ve TSH (tiroid stimülan hormon) ile benzerlik göstermektedir. Söz konusu dört glikoprotein hormonda α alt birimi ortak olup, her birinin β alt birimi farklı

amino asit dizilimlerine sahiptir ve bu farklılık hormonların biyolojik özgünlüğünü belirlemektedir.

Gebeliğin 5. haftasından önce, hCG ekspresyonu hem sinsityotrofoblast hem de sitotrofoblast hücrelerinde gözlenmektedir. Bu erken ekspresyon paterni, embriyonik implantasyonun sürdürülmesi ve plasental gelişimin başlamasında hCG'nin önemli bir rol oynadığını göstermektedir (22).

Gebeliğin ilerleyen haftalarında, özellikle birinci trimesterin sonlarına doğru maternal serumda hCG düzeylerinin en yüksek değerlere ulaştığı dönemde, hormonun üretimi büyük ölçüde sinsityotrofoblast hücreleri tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu dönemde sitotrofoblastların katkısı minimal düzeyde olup, hCG sentezinin esas kaynağını sinsityotrofoblast tabakası oluşturmaktadır (23, 24).

Bu dönemde sinsityotrofoblast hücrelerinde, hem α (alfa) hem de β (beta) alt birimlerine ait mRNA ekspresyon düzeylerinin, miad dönemine kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu durum, erken gebelik döneminde hCG sentezinin artışında transkripsiyonel düzeydeki regülasyonun önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (25).

Bu durum, anormal fetüslerin tanımlanmasında hCG ölçümünün tarama yöntemi olarak kullanılmasında önemli bir biyolojik temel oluşturabilir. Gebelik süresince maternal plazmada dolaşan serbest β-alt birim düzeyleri ise genellikle tespit edilemeyecek kadar düşük seviyelerdedir.

hCG'nin en iyi bilinen biyolojik fonksiyonu, korpus luteumun korunmasını ve fonksiyonlarının sürdürülmesini sağlamaktır. Bu mekanizma, erken gebelik döneminde progesteron üretiminin devamlılığını garanti ederek endometriyumun gebelik için uygun yapısal ve fonksiyonel ortamda kalmasını sağlar.

hCG, lüteinizan hormon (LH) ile gösterdiği moleküler benzerlik sayesinde, overde yer alan korpus luteum üzerinde LH benzeri bir etki oluşturur ve bu etki yoluyla korpus luteumun dejenerasyonunu engeller. Böylece, erken gebelik döneminde korpus luteumun fonksiyonel olarak aktif kalmasını sağlayarak progesteron sekresyonunun devamlılığını destekler (23).

2.1.1.1.1. β-Hcg fonksiyonu

hCG, LH benzeri etkisi sayesinde korpus luteumun dejenerasyonunu önleyerek, dolaylı yoldan progesteron sentezinin devamlılığını ve gebeliğin sürdürülmesini sağlamaktadır. Gebeliğin ilerleyen haftalarında, plasentadaki sinsityotrofoblast hücrelerinin progesteron sentezleyebilecek olgunluğa ulaşmasıyla birlikte, bu hormonun üretim sorumluluğu korpus luteumdan plasentaya devredilmektedir.

Buna ek olarak, hCG gebelik süresince uterusta anjiyogenezi (yeni damar oluşumunu) uyarıcı etki göstermektedir. Bu süreç, spiral arterler üzerinde eksprese edilen hCG/LH reseptörleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Uterin ve plasental anjiyogenez sayesinde plasental kan akımı artırılmakta, böylece fetüsün yeterli oksijen ve besin desteği alması sağlanmaktadır (26).

hCG, sitotrofoblast hücrelerinin füzyonu ve bu hücrelerin sinsityotrofoblastlara farklılaşma sürecinde önemli bir düzenleyici rol oynamaktadır. Bu etki, plasental gelişimin erken dönemlerinde trofoblast tabakalarının olgunlaşması ve fonksiyonel bütünlüğünün sağlanması açısından kritik öneme sahiptir (27).

hCG, makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF) gibi immün düzenleyici sitokinlerin ekspresyonunu indükleyerek, plasenta–uterus arayüzünde bulunan makrofajların fagositoz aktivitelerini baskılar. Bu mekanizma sayesinde, immün sistemin plasental dokuyu yabancı bir antijen olarak tanıması ve ona karşı immün yanıt geliştirmesi engellenir. Böylece hCG, gebelikte immün toleransın sağlanmasında ve fetal dokunun maternal bağışıklık sisteminden korunmasında önemli bir rol üstlenir (28).

hCG'nin bir diğer önemli fizyolojik görevi, fetal testiste testosteron salınımının uyarılmasıdır. Bu süreç, hCG düzeylerinin en yüksek değerlere ulaştığı dönemde gerçekleşmekte olup, erkek fetusun seksüel farklılaşmasının kritik aşamalarında belirleyici rol oynamaktadır. Bu dönemde sinsityotrofoblastlardan salınan hCG, fetal dolaşıma geçerek Leydig hücrelerinin proliferasyonunu ve testosteron sentezini uyarır.

Gebeliğin yaklaşık 110. gününden önce, fetusun hipotalamus ile ön hipofiz arasındaki damar bağlantısı henüz gelişmemiştir. Bu nedenle, bu dönemde hipofizer LH salınımı minimal düzeydedir ve hCG, LH'nın yerini alarak testiküler aktiviteyi

sürdürür. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde hCG düzeyleri azaldıkça, hipofizer LH sekresyonu devreye girer ve testiküler uyarının devamlılığını daha düşük bir düzeyde sağlar (29, 30).

2.1.1.1.2. β-Hcg serum düzeyleri

Kombine hCG molekülü, ovulasyondan kısa bir süre sonra, genellikle LH (lüteinizan hormon) pikinden 7–9 gün sonra gebelerin maternal plazmasında saptanabilmektedir. Bu durum, hCG'nin maternal dolaşıma blastokist implantasyonu esnasında geçtiğini göstermektedir. Dolayısıyla, hCG'nin tespiti, embriyonik implantasyonun erken bir biyokimyasal göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Maternal serum ve idrarda hCG düzeyleri geniş bir biyolojik varyasyon göstermektedir. Gebeliğin 4. haftasında, serum hCG konsantrasyonlarının yaklaşık 0.21 ng/dL ile 173 ng/dL arasında değişebildiği bildirilmiştir. Yapılan klinik çalışmalar, gebelik sayısı (parite) arttıkça maternal serumdaki hCG düzeylerinin kademeli olarak azaldığını göstermiştir. Bu durumun, trofoblastik aktivitenin önceki gebeliklere bağlı olarak değişen endometrial yanıtla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (31).

Gebeliğin 5. haftasında, maternal serumda ölçülen total hCG düzeyleri 1.86–1308 ng/dL arasında değişkenlik göstermektedir. Bu geniş varyasyonun, hastadan hastaya farklılık gösteren implantasyon zamanına bağlı olduğu düşünülmektedir. Genellikle gebelik yaşı son adet tarihine (SAT) göre hesaplandığından, bu tarih ile gerçek implantasyon zamanı arasındaki farklılıklar hCG düzeylerinde bireysel değişkenliğe yol açmaktadır. Gebelik haftasının implantasyon zamanına göre belirlenmesi durumunda bu farklılık azalmaktadır; ancak bu yöntem rutin klinik uygulamada pratik olarak kullanılabilir değildir (29).

hCG, fertilizasyondan sonraki 6–8. günlerde maternal serumda pozitif olarak saptanabilmektedir. Serum hCG düzeyleri, gebeliğin 7–10. haftaları arasında en yüksek seviyelerine ulaşmakta, bu dönemden sonra ise kademeli bir düşüş göstermektedir.

hCG'nin metabolizasyonu esas olarak karaciğerde gerçekleşmekte olup, β-alt birimi

böbreklerde yıkılmaktadır. Bu nedenle idrarda ölçülen form, β-hCG'dir. Ayrıca, α-alt biriminin yarılanma ömrü, β-alt biriminden daha kısa olduğundan, doğumdan sonra serumda β-hCG'nin kaybolması daha uzun sürmektedir (32).

hCG düzeylerinin belirgin şekilde yüksek seyrettiği çeşitli klinik durumlar bulunmaktadır. Bu durumlardan bazıları çoğul gebelikler, eritroblastozis fetalis ile ilişkili fetal hemolitik anemi ve gestasyonel trofoblastik hastalıklardır. Ayrıca, Down sendromlu fetusa sahip gebelerde, özellikle ikinci trimester döneminde, maternal serum hCG düzeylerinin göreceli olarak yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu gözlem, biyokimyasal tarama testlerinde tanısal öneme sahiptir.
Bu artışın kesin nedeni tam olarak açıklanamamış olsa da, plasental maturitenin azalması veya disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Buna karşılık, dış gebelik veya erken gebelik kaybı yaşayan olgularda plazma hCG düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (29, 33).

2.1.1.1.3. β-Hcg anöploidi ilişkisi

Down sendromu (Trizomi 21) ile ilişkili gebeliklerde maternal serumda toplam hCG ve serbest β-hCG düzeylerinin belirgin şekilde yüksek seyrettiği bildirilmektedir. Buna karşılık, Trizomi 18 (Edwards sendromu) olgularında hCG düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu biyokimyasal farklılıklar, prenatal tarama testlerinde kromozomal anomalilerin ayrımında önemli tanısal parametreler olarak değerlendirilmektedir (34).

Down sendromu ile ilişkili gebeliklerde, hCG'nin tüm alt birimlerinin sentezinde artış olduğu bilinmekle birlikte, özellikle β-alt biriminin üretiminde belirgin bir artış gözlenmiştir. Çeşitli çalışmalarda, bu gebeliklerde maternal serumda hCG düzeylerinin en az 2.0 MoM (Medianın Katı) değerine kadar yükseldiği bildirilmiştir. Bu bulgu, serbest β-hCG ölçümünün prenatal tarama testlerinde Trizomi 21 için güçlü bir biyokimyasal belirteç olduğunu desteklemektedir (35).

Anöploidi taramasında hCG'nin tanısal başarısı, gebelik haftası ilerledikçe artış göstermektedir. hCG düzeylerinin tarama etkinliği 10. gebelik haftasında en düşük, 13. haftada ise en yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, erken dönemde yapılan ölçümlerde biyolojik varyasyonun daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

Ayrıca yapılan çalışmalarda, ikinci trimesterde ölçülen total hCG düzeylerinin, birinci trimesterde değerlendirilen serbest β-hCG düzeylerine kıyasla Down sendromlu gebeliklerin saptanmasında daha yüksek duyarlılık gösterdiği belirlenmiştir. Bu nedenle, ikinci trimester hCG ölçümleri prenatal anöploidi taramasında tamamlayıcı ve güvenilir bir belirteç olarak kabul edilmektedir (7).

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

Gebelikle ilişkili plazma proteini-A (PAPP-A), maternal kanda bulunan polipeptid yapısında bir glikoproteindir. Toplam 1547 amino asitten oluşan bu molekül, başlıca plasenta ve desidua tabakasındaki hücreler tarafından sentezlenmektedir. PAPP-A, gebeliğin erken dönemlerinden itibaren maternal dolaşımda tespit edilebilen, plasental fonksiyonun önemli bir biyokimyasal göstergesi olarak kabul edilmektedir (36, 37).

PAPP-A, ilk kez 1974 yılında gebe kadınların serumunda izole edilmesi nedeniyle "gebelikle ilişkili plazma proteini-A" olarak adlandırılmıştır. Bu keşif, PAPP-A'nın gebelikle spesifik ilişkisini ortaya koymuş ve daha sonraki yıllarda plasental fonksiyonun biyokimyasal göstergesi olarak klinik önem kazanmasına zemin hazırlamıştır (38).

PAPP-A, gebeliğin erken dönemlerinden itibaren maternal dolaşımda saptanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, bu proteinin gebeliğin yaklaşık 30. gününde maternal serumda ölçülebilir düzeylere ulaştığı gösterilmiştir. Bu erken saptanabilirlik, PAPP-A'nın plasental gelişimin ve erken trofoblastik aktivitenin biyokimyasal göstergesi olarak önemini artırmaktadır (39).

PAPP-A'nın klinik kullanımı, öncelikli olarak birinci trimester anöploidi taraması kapsamında değerlidir. Bununla birlikte, yapılan çeşitli çalışmalarda PAPP-A düzeylerinin, yalnızca kromozomal anomalilerde değil, aynı zamanda fetal yapısal anomaliler, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), erken doğum tehdidi ve spontan düşükle sonuçlanan gebeliklerde de anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle PAPP-A, gebelik sürecinde plasental fonksiyon bozukluklarının ve olumsuz perinatal sonuçların erken öngörülmesinde yardımcı bir biyokimyasal belirteç olarak klinik önem taşımaktadır (40, 10).

Preeklamptik gebeliklerde, maternal kanda PAPP-A düzeylerinin artmış olduğu bildirilmiştir. Yapılan klinik ve prospektif çalışmalar, PAPP-A düzeylerindeki bu artışın, preeklampsiye özgü hipertansiyon ve proteinüri gelişiminden önce ortaya çıktığını göstermiştir. Bu bulgu, PAPP-A'nın preeklampsinin erken biyokimyasal belirteçlerinden biri olabileceğini düşündürmekte ve hastalığın patogenezinde plasental kaynaklı süreçlerin erken dönemde başladığını desteklemektedir (41).

Plasenta akreata spektrumu (PAS) tanısı alan gebeliklerde yapılan çalışmalarda, birinci trimesterde ölçülen maternal serum PAPP-A düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, PAPP-A'nın yalnızca plasental fonksiyon göstergesi değil, aynı zamanda aberrant trofoblast invazyonu ve anormal plasental yapışma süreçlerinin biyokimyasal bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir (42).

2.1.1.2.1. PAPP-A serum düzeyleri

Maternal serumda PAPP-A yüksekliği ilk olarak gebeliğin yaklaşık 28. gününde saptanabilmektedir. Bu dönemde başlayan PAPP-A artışı, gebelik süresince giderek devam eder ve term gebelikte maksimum düzeyine ulaşır. Birinci trimesterde ise PAPP-A'nın serum düzeylerindeki ikiye katlanma süresi yaklaşık 3–4 gündür. Bu hızlı artış, erken gebelik döneminde plasental büyüme ve trofoblastik aktivitenin artışıyla ilişkili fizyolojik bir süreç olarak değerlendirilmektedir (43).

Gebelik sürecinde PAPP-A düzeylerinde özellikle 36. haftadan itibaren belirgin bir artış eğilimi gözlenmektedir. Bu artış, gebeliğin son döneminde plasental kitlenin ve trofoblastik aktivitenin maksimum düzeye ulaşmasıyla ilişkilidir. Term gebeliklerde PAPP-A düzeyi en yüksek seviyesine ulaşır ve doğumdan sonra hızlı bir eliminasyon süreci başlar. PAPP-A'nın postpartum dönemdeki yarı ömrü yaklaşık 52.9 ± 25.8 saattir, bu da proteinin maternal dolaşımdan birkaç gün içinde büyük oranda temizlendiğini göstermektedir.

Yapılan bir çalışmada, kürete edilmiş desiduaya sahip ektopik gebeliklerin cerrahi sonlandırılmalarından sonra, maternal kanda PAPP-A düzeylerinin daha hızlı şekilde kaybolduğu gözlenmiştir. Buna karşın, intakt (korunmuş) desiduası bulunan olgularda PAPP-A'nın eliminasyon süresinin belirgin şekilde daha uzun olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, PAPP-A'nın yarı ömrünün desidua varlığında uzadığını ve erken gebelik

döneminde trofoblast dokusu ortadan kalksa dahi desidua tarafından PAPP-A üretiminin devam ettirilebildiğini göstermektedir (44).

PAPP-A, maternal dolaşımın yanı sıra amniyotik sıvı, kolostrum ve fetal kanda da eser miktarlarda saptanabilmektedir. Ancak bu ortamlardaki konsantrasyonlar maternal serum düzeylerine kıyasla oldukça düşüktür. Fetal dolaşımdaki PAPP-A düzeyi, maternal kandaki miktarın yaklaşık binde biri kadarken, amniyotik sıvıdaki düzey ise yaklaşık onda biri seviyesindedir. Bu bulgular, PAPP-A'nın esas olarak plasenta ve desidua kaynaklı bir protein olduğunu ve maternal dolaşımdaki baskın varlığının plasental kökenli sekresyondan kaynaklandığını göstermektedir (45).

Maternal PAPP-A düzeylerinin maternal vücut ağırlığı ile ters orantılı olduğu bildirilmektedir. Bu durumun, kilolu gebelerde plazma volümünün artmasına bağlı hemodilüsyon etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca, yapılan çalışmalarda ortalama PAPP-A düzeylerinin primigravidalarda multigravidalara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Plasental ağırlığın her iki grup arasında anlamlı fark göstermemesine rağmen bu biyokimyasal farkın nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Bununla birlikte, PAPP-A'nın trofoblast hücreleri tarafından sentezlenen bir protein olması nedeniyle, plasenta ağırlığı ile PAPP-A düzeyleri arasında doğru orantı bulunması beklenen bir sonuç olarak değerlendirilmektedir (19).

Yapılan araştırmalarda, birinci trimesterdeki relatif doğum ağırlıkları ile aynı dönemde ölçülen maternal serum PAPP-A düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, fetusun doğum ağırlığı ile gebeliğin ilerleyen haftalarındaki maternal PAPP-A seviyeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir doğru orantı saptanmıştır. Bu bulgular, PAPP-A düzeylerinin plasental fonksiyon ve fetal büyümenin biyokimyasal bir göstergesi olabileceğini desteklemektedir (46, 47).

Birinci trimesterde düşük PAPP-A düzeylerinin, ilerleyen gebelik haftalarında zayıf fetal gelişimle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, normal gebeliklerde fetüsün belirli bir büyüme potansiyeline sahip olduğunu ve bu potansiyelin genetik ve plasental faktörler tarafından fizyolojik sınırlar içinde düzenlendiğini düşündürmektedir.

Ayrıca, düşük PAPP-A seviyelerinin yalnızca fetüsün büyüme potansiyeliyle değil, aynı zamanda küçük veya fonksiyonel olarak yetersiz bir plasentanın varlığıyla da ilişkili olabileceği öne sürülmektedir. Bu nedenle, erken dönemde düşük PAPP-A düzeyleri plasental gelişim kusurları ve yavaş fetal büyümenin biyokimyasal göstergesi olarak değerlendirilmektedir (46).

2.1.1.2.2. PAPP-A anöploidi ilişkisi

Gebeliğin birinci trimesterinde, maternal serumda hızla artış gösteren PAPP-A düzeylerinin, Down sendromlu gebeliklerde normal gebeliklere kıyasla belirgin şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalar, Trizomi 21 olgularında PAPP-A düzeylerinin normal referans değerlerin yaklaşık üçte biri kadar (yaklaşık 3 kat düşük) seyrettiğini göstermiştir. Bu nedenle PAPP-A, Down sendromu taramasında birinci trimesterde kullanılan en önemli biyokimyasal belirteçlerden biri olarak kabul edilmektedir (48).

Bu bulgular doğrultusunda, PAPP-A düzeylerinin antenatal dönemde Down sendromu taramasında kullanılabileceği öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda, yalnızca PAPP-A ölçümü kullanılarak Down sendromu olgularının yaklaşık %52'sinin tespit edilebildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, PAPP-A'nın diğer biyokimyasal ve ultrasonografik belirteçlerle birlikte kullanılması, tarama testlerinin duyarlılığını anlamlı ölçüde artırmaktadır (49).

Down sendromu taramasında PAPP-A düzeylerinin tanısal başarısı, gebelik haftasına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, PAPP-A'nın taramadaki en yüksek duyarlılığı 10. gebelik haftasında gösterdiği, bu haftadan sonra ise duyarlılık oranının giderek azaldığı bildirilmiştir. Dolayısıyla, birinci trimesterde 10–13. haftalar arasındaki ölçümler, PAPP-A'nın Down sendromu riskini belirlemede en uygun zaman aralığı olarak kabul edilmektedir (7).

Down sendromu ile ilişkili gebeliklerde, maternal serumda ölçülen PAPP-A MoM (Medianın Katı) değerlerinin genellikle 0,5'in altında olduğu bildirilmiştir. Bu düşüklük, Down sendromu taramasında PAPP-A'nın güçlü bir negatif belirteç (decreased marker) olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, birinci trimesterde 0,5

MoM'un altındaki PAPP-A düzeyleri, Down sendromu açısından yüksek riskli gebeliklerin saptanmasında klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir (35).

14. gebelik haftasından sonra, Down sendromlu ve sağlıklı fetusa sahip gebelikler arasında maternal serum PAPP-A düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu nedenle, PAPP-A ölçümünün ikinci trimesterde tarama amacıyla kullanılmasının uygun olmadığı belirtilmiştir. PAPP-A, biyolojik olarak birinci trimesterde anlamlı tanısal değer taşıyan, ancak ilerleyen haftalarda plasental fonksiyonun stabilizasyonuna bağlı olarak duyarlılığı azalan bir belirteçtir (50).

Anöploidiler arasında en sık görülen form Trizomi 21 (Down sendromu) olduğundan, PAPP-A düzeyleri üzerine yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu bu sendrom üzerinde yoğunlaşmıştır. Ancak yapılan araştırmalar, Trizomi 13 (Patau sendromu) ve Trizomi 18 (Edwards sendromu) olgularında da birinci trimesterde maternal serum PAPP-A düzeylerinin normal gebeliklere kıyasla belirgin şekilde düşük seyrettiğini göstermiştir. Bu bulgular, PAPP-A'nın yalnızca Down sendromu değil, genel olarak anöploidilerde plasental fonksiyon bozukluğunun biyokimyasal bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir (51).

2.1.1.3. Fetal Ense Saydamlığının (NT) Ultrasonografik Ölçümü

Fetal ense saydamlığı (Nuchal Translucency, NT), gebeliğin birinci trimesterinde ultrasonografik olarak ölçülen, fetal başın arka kısmında yer alan subkutan sıvı birikiminin kalınlığını ifade eder. Bu ölçüm, sıvı koleksiyonunun fetusun tüm vücudunu çevreleyip çevrelemediğine bakılmaksızın, ense bölgesinde belirlenen maksimum dikey mesafe üzerinden yapılır. NT ölçümü, kromozomal anomaliler, kardiyak defektler ve genetik sendromların erken tanısında önemli bir tarama parametresi olarak kabul edilmektedir (52).

Fetal ense saydamlığı (NT) ölçümüyle eş zamanlı olarak, fetüsün baş-popo uzunluğu (Crown-Rump Length, CRL) da belirlenmektedir. CRL ölçümü, gebelik haftasının standardizasyonu açısından önem taşır ve NT değerlerinin değerlendirilmesinde referans olarak kullanılır. Elde edilen NT ölçümü, aynı gebelik haftasındaki fetüslerin medyan NT değeriyle oranlanarak ifade edilir ve bu orana Medianın Katı (Multiple of Median, MoM) adı verilir.

NT ölçüm değerleri CRL'ye göre değişkenlik göstermektedir. Örneğin, CRL değeri 45 mm olan bir fetüste 2.1 mm'lik NT ölçümü 95. persentil düzeyini ifade ederken, CRL değeri 84 mm olan bir fetüste aynı persentil değeri 2.7 mm'ye karşılık gelmektedir. Bu nedenle NT değerlendirmesi yapılırken, gebelik haftasının doğru belirlenmesi ve CRL'nin dikkate alınması, ölçüm sonuçlarının doğru yorumlanması açısından kritik öneme sahiptir (53).

Yapılan çalışmalar, yalnızca fetal ense saydamlığı (NT) ölçümünün kullanılmasıyla Trizomi 21 olgularının yaklaşık %70'inin tespit edilebildiğini göstermiştir. NT ölçümüne maternal yaş faktörünün eklenmesiyle tarama testinin duyarlılığı artmakta ve tespit oranı yaklaşık %75'e ulaşmaktadır. Bu bulgular, NT ölçümünün tek başına önemli bir tarama parametresi olduğunu, ancak demografik risk faktörleriyle birleştirildiğinde tanısal değerinin anlamlı şekilde yükseldiğini ortaya koymaktadır (53).

2.2. Uterin Arter Doppler Değerlendirme

Uterus, kanlanmasının büyük bir kısmını internal iliak arterlerin dalları olan bilateral uterin arterlerden sağlamaktadır. Her iki uterin arter, myometrium içerisinde ilerleyerek 10–15 kadar arkuat artere ayrılır. Bu arkuat arterler uterusu çevreleyerek ön ve arka yüzlerde orta hatta anastomozlar oluşturur. Arkuat arterlerden ayrılan daha ince dallar, bazal endometriumu besleyen bazal arterleri ve spiral arterleri meydana getirir. Spiral arterler, gebelik boyunca plasental dolaşımın temelini oluşturarak, kanı desidua basalis tabakasından intervillöz boşluğa taşır. Bu dolaşım, maternal ve fetal gaz ve besin alışverişinin sağlandığı temel mikrosirkülasyon sistemidir (54).

Spiral arterler, gebeliğin birinci ve ikinci trimesterleri boyunca ekstravillöz trofoblast hücrelerinin invazyonuna uğrayarak uteroplasental damarlar hâline dönüşmektedir. Bu fizyolojik yeniden şekillenme süreci, uterin arterlerin doppler incelemesinde end-diastolik akımda artış olarak izlenir ve plasental perfüzyonun artışını yansıtır.

Ancak bu süreçte, nedeni tam olarak aydınlatılamayan trofoblast invazyonundaki yetersizlik veya vasküler dönüşüm kusurları, plasental yetmezliğe yol açabilmektedir. Bu durum, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ve diğer olumsuz obstetrik sonuçların daha sık görüldüğü yüksek riskli gebelik grubunu oluşturmaktadır.

Yetersiz plasentasyon sonucu, uterin arter doppler ölçümlerinde direnç indeksinde (RI), pulsatilite indeksinde (PI) ve sistol/diastol oranında (S/D) değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler arasında en karakteristik bulgu, erken diastolik çentik (notch) olarak tanımlanan uterin arter dalga formundaki anormalliktir. Bu doppler bulgusu, artmış uterin vasküler direnç ve yetersiz trofoblastik invazyonun önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (54).

İkinci trimesterde, uteroplasental dolaşımın değerlendirilmesinde uterin arter doppler ultrasonu (UtAD) kullanılır. Bu incelemede pulsatilite indeksi (PI) ve direnç indeksi (RI) parametreleri ölçülerek uterin damarların hemodinamik özellikleri değerlendirilir. Doppler dalga formunda gözlenen diyastolik çentik (notch) varlığı, artmış damar direncinin ve azalmış vasküler elastikiyetin göstergesi olarak kabul edilir.

Normal plasentasyon sürecinde, ilk trimesterde geçici olarak yüksek PI değerleri ölçülebilir; ancak gebelik ilerledikçe trofoblastik invazyonun tamamlanmasıyla birlikte uterin vasküler direnç azalır ve PI değerleri fizyolojik sınırlar içerisine geriler.

Yapılan çalışmalarda, uterin arter doppler bulgularının preeklampsiyi öngörmede tek başına yeterli olmadığı, ancak biyokimyasal belirteçlerle (örneğin PAPP-A, PlGF, sFlt-1) kombine edildiğinde öngörü gücünün anlamlı biçimde arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle güncel yaklaşımlar, kombine tarama modellerinin kullanımını önermektedir (55).

Uterin arter doppler ölçümü sırasında, öncelikle uterus ve servikal kanalın sagittal kesiti ultrasonografide görüntülenir ve bu bölge yakın plan hâline getirilir. İnternal os belirlendikten sonra, uterin arterlerin görselleştirilebilmesi için ultrason probu hafifçe lateral yöne çevrilir. Bu aşamada renkli doppler akım haritalaması (color flow mapping) kullanılarak uterin arterlerin yerleşimi belirlenir.

Doppler ölçümü yapılırken insonasyon açısının 30 derecenin altında (<30°) tutulması, doğru akım hızlarının elde edilmesi açısından önemlidir. Doppler örnekleme hacmi (sample volume) yaklaşık 2 mm olarak ayarlanır. Ölçümün

güvenilirliği için en az üç ardışık ve benzer dalga formuna sahip akım kayıtlarının elde edilmesi gerekir. Bu yöntem, uterin arterin hemodinamik özelliklerinin standart ve tekrarlanabilir şekilde değerlendirilmesini sağlar (56).

Bu aşamada uterin arter pulsatilite indeksi (UtPI) ölçümü yapılır. Uterin arter PI (Pulsatility Index) değerlerinin, preeklampsi ve fetal gelişme geriliği (FGR) olan gebeliklerde istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak, uterin arter PI ölçümünün bağımsız bir tarama aracı olarak kullanımında pozitif prediktif değeri (PPV) ve duyarlılığı (sensitivitesi) sınırlı bulunmuştur. Bu nedenle, uterin arter PI değerlerinin biyokimyasal belirteçlerle kombine edilmesi, preeklampsi ve FGR'nin erken öngörüsünde daha güvenilir sonuçlar sağlamaktadır (57).

Steel ve arkadaşları, gerçekleştirdikleri çalışmada 1014 gebede 18. ve 24. gebelik haftaları arasında uterin arter doppler akımlarını değerlendirmiştir. Araştırma sonucunda, direnç indeksi (RI) değeri 0,58'in üzerinde olan olgularda preeklampsinin %63 duyarlılıkla (sensitivite) öngörülebildiği bildirilmiştir. Bu bulgu, uterin arter doppler ölçümlerinin preeklampsi riskli gebeliklerin erken tanımlanmasında yardımcı olabileceğini, ancak tek başına yeterli tarama aracı olmadığını göstermektedir (58).

Bower ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada 2058 gebenin 18–22. gebelik haftaları arasında uterin arter doppler akımlarını incelemiştir. Araştırmada, direnç indeksi (RI) değeri %95 persantilin üzerinde olan veya uterin arterde erken diyastolik çentik (notch) saptanan olgular değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, preeklampsi gelişen gebeliklerin %75'inde bu doppler bulgularının mevcut olduğu belirlenmiştir. Bu sonuç, uterin arter doppler incelemesinde yüksek RI ve erken diyastolik çentik varlığının, preeklampsi gelişimi açısından önemli erken uyarı işaretleri olabileceğini göstermektedir (59).

2.3. Gebeliğin Perinatal Komplikasyonları Ve Sonuçları

2.3.1 Gebelikte Hipertansif Hastalıklar

Gebeliğe bağlı hipertansif bozukluklar, dünya genelinde maternal ve fetal morbidite ile mortalitenin en sık görülen nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu

bozukluklar, gebeliklerin yaklaşık %5–10'unu etkilemektedir. En önemli klinik tablolardan biri olan preeklampsi, tüm gebeliklerin yaklaşık %3–5'inde ortaya çıkar ve hem anne hem de fetüs açısından ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle preeklampsi, obstetrik pratikte erken tanı ve önleyici yaklaşımların en çok önem taşıdığı patolojilerden biridir (60).

Preeklampsi prevalansı, farklı toplumlarda ırksal özellikler, coğrafi konum, sosyoekonomik düzey ve sağlık hizmetlerine erişim gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bu nedenle, preeklampsinin görülme sıklığı dünya genelinde belirgin bölgesel farklılıklar göstermektedir.

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, gebeliğe bağlı hipertansif bozukluklar önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, bu ülkelerdeki anne ölümlerinin yaklaşık %16'sının hipertansif gebelik komplikasyonlarıyla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu durum, preeklampsinin erken tanısı, etkin izlemi ve yönetiminin küresel maternal mortaliteyi azaltmada kritik bir role sahip olduğunu göstermektedir (61).

Gebelikte hipertansiyon, kan basıncının en az 4–6 saat ara ile yapılan iki ayrı ölçümde 140/90 mmHg veya üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktadır. Ölçümün doğruluğu için, hasta en az 10 dakika istirahat ettikten sonra, oturur pozisyonda ve uygun manşet genişliği kullanılarak yapılmalıdır (62).

Gebeliğin hipertansif hastalıkları, klinik özellikleri, başlangıç zamanı ve eşlik eden bulgulara göre sınıflandırılmakta olup, aşağıdaki tabloda gösterildiği üzere dört ana başlık altında incelenmektedir. Bu sınıflama, gebelikte hipertansif durumların tanısal ayrımını kolaylaştırmakta ve uygun klinik yaklaşımın belirlenmesine katkı sağlamaktadır (1).

Tablo 1. Gebeliğin Hipertansif Bozuklukları

1.KronikHipertansiyon
2.GestasyonelHipertansiyon
3.Kronik Hipertansiyon ile ilişkili ya da ilişkili olmayan preeklampsi
4.Eklampsi

2.3.1.1. Kronik Hipertansiyon

Gebelikte görülen kronik hipertansiyon, gebelikten önce var olan ya da gebeliğin 20. haftasından önce saptanan hipertansif durum olarak tanımlanır. Ayrıca, doğum sonrasında postpartum 12. haftadan sonra da devam eden hipertansiyon, kronik hipertansiyon olarak değerlendirilir. Tanı koyulabilmesi için, en az 4 saat ara ile yapılan iki ayrı ölçümde sistolik kan basıncının ≥140 mmHg, diyastolik kan basıncının ise ≥90 mmHg olması gerekmektedir. Bu tabloya proteinüri ya da preeklampsi ile ilişkili sistemik bir bozukluğun eşlik etmemesi, kronik hipertansiyonun diğer hipertansif gebelik türlerinden ayırt edilmesinde önem taşır (1, 63).

2.3.1.2. Gestasyonel Hipertansiyon

Gestasyonel hipertansiyon (GHT), gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan ve daha önce hipertansiyonu bulunmayan gebelerde gelişen hipertansif durum olarak tanımlanır. Tanı koyulabilmesi için, en az 4 saat ara ile yapılan iki ayrı ölçümde sistolik kan basıncının ≥140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥90 mmHg olması gerekmektedir. Bu tabloya proteinüri veya preeklampsiye özgü sistemik bulguların (örneğin karaciğer, böbrek, hematolojik ya da nörolojik disfonksiyon) eşlik etmemesi gerekir.

Gestasyonel hipertansiyon genellikle doğumdan sonra 12 hafta içinde geriler; ancak bazı olgularda kalıcı hipertansiyon gelişebilir. Bu nedenle GHT, hem preeklampsi gelişimi açısından erken uyarıcı bir durum hem de doğum sonrası dönemde kardiyovasküler risk artışıyla ilişkili bir bulgu olarak değerlendirilir (1,64).

Gestasyonel hipertansiyonun, doğumdan sonraki dönemde postpartum 12. haftaya kadar normale dönmesi beklenmektedir. Bu süreden sonra da kan basıncı yüksekliğinin devam etmesi, altta yatan kronik hipertansiyon varlığını düşündürür. Bu nedenle, postpartum dönemde kan basıncı izlemi, gestasyonel hipertansiyon tanısı almış hastalarda kalıcı hipertansiyon gelişiminin dışlanması açısından büyük önem taşımaktadır (1).

Gestasyonel hipertansiyon (GHT) tanısı alan gebelerde, takip eden haftalar içerisinde preeklampsi gelişme riski %10 ile %50 arasında değişmektedir. Bu oran, özellikle erken haftalarda tanı alan ve kan basıncı yüksekliği belirgin olan olgularda daha yüksektir. Bu nedenle GHT, preeklampsinin öncül formu veya erken evresi olarak değerlendirilebilmekte ve bu hastalarda yakın klinik ve laboratuvar izleminin sürdürülmesi önerilmektedir (65).

2.3.1.3 Preeklampsi

Preeklampsi, yalnızca gebelikte görülen, gebeliğe özgü bir multisistemik hastalık olup, genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra tanı alır. Tanı kriteri olarak, en az 4 saat arayla yapılan iki ayrı ölçümde sistolik kan basıncının ≥140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥90 mmHg olması gerekmektedir. Ölçümler, annenin istirahat hâlinde, en az 30 dakika öncesinde kafein veya tütün ürünü kullanımı olmaksızın yapılmalıdır.

Bu kan basıncı yüksekliğine ek olarak, proteinüri varlığı (≥300 mg/24 saatlik idrar veya spot idrarda protein/kreatinin oranı ≥0.3) ya da hepatik, renal, hematolojik veya nörolojik organ disfonksiyonu gibi sistemik bulguların eşlik etmesi, preeklampsi tanısını doğrular. Bu tablo, maternal endotel disfonksiyonu ve anormal plasentasyon süreçleri sonucunda gelişen gebeliğe özgü bir hipertansif sendrom olarak kabul edilmektedir (66, 67).

Preeklampsinin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, hastalık gebelikte multisistemik tutulumla seyreden, kompleks patofizyolojik mekanizmalar içeren bir sendrom olarak kabul edilmektedir. Preeklampsi, dünya genelinde tüm gebeliklerin yaklaşık %2–7'sini komplike etmektedir ve maternal-fetal morbidite ile mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir.

Günümüzde preeklampsi için tek ve güvenilir bir tarama testi bulunmamaktadır. Ayrıca, hastalığın kesin olarak önlenmesini sağlayacak kanıtlanmış bir yöntem de mevcut değildir. Bu nedenle, risk altındaki gebelerde erken tanı, yakın klinik ve laboratuvar takibi ve doğumun optimal zamanda gerçekleştirilmesi, maternal ve fetal prognozu iyileştirmede en etkili yaklaşımlar olarak kabul edilmektedir (68).

Preeklampsi ve gebeliğe bağlı diğer hipertansif bozukluklara sahip kadınlarda, doğum sonrasında uzun dönem kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişme riski belirgin şekilde artmaktadır. Bu kadınlarda özellikle hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, inme ve kalp yetersizliği gibi kardiyovasküler olayların görülme olasılığı, genel popülasyona göre anlamlı derecede yüksektir.

Dolayısıyla preeklampsi yalnızca gebelik sürecini etkileyen geçici bir durum olarak değil, aynı zamanda kadının ileriki yaşamında kardiyometabolik risklerin erken bir göstergesi olarak da değerlendirilmelidir. Bu nedenle, preeklampsi öyküsü bulunan kadınlarda doğum sonrası dönemde kardiyovasküler risk faktörlerinin yakından izlenmesi ve önleyici yaşam tarzı değişikliklerinin önerilmesi klinik açıdan büyük önem taşımaktadır (69).

Tablo 2. Preeklampsi Tanı Kriterleri (70).

Kriter	Tanım / Ölçüt
1. Zaman	20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon
2. Kan Basıncı	En az 4 saat ara ile yapılan iki ayrı ölçümde sistolik ≥140 mmHg ve/veya diyastolik ≥90 mmHg **veya** Herhangi bir zamanda sistolik ≥160 mmHg veya diyastolik ≥110 mmHg ölçülmesi
3. Proteinüri (varsa)	• 24 saatlik idrarda protein >300 mg • Spot idrarda protein/kreatinin oranı >0.3 mg/dl • Dipstick idrarda +1 protein ve üzeri (kalitatif ölçüm yapılamadığında)
4. Proteinüri olmaksızın eşlik eden bulgulardan biri varsa:	
a. Trombositopeni	Trombosit sayısının <100.000 / μL olması
b. Renal fonksiyon bozukluğu	• Serum kreatinin ≥1.1 mg/dl veya • Altta yatan renal hastalık yokken kreatinin düzeyinde 2 kat artış
c. Karaciğer bulguları	• AST veya ALT düzeylerinin normalin 2 katından fazla artması • İlaca yanıtsız, şiddetli sağ üst kadran veya epigastrik ağrı
d. Akciğer ödemi	Oskültasyon veya akciğer grafisinde ödem bulgularının saptanması
e. Nörolojik bulgular	• Analjeziklere yanıtsız, yeni başlangıçlı ve başka tanıyla açıklanamayan baş ağrısı • Görsel semptomlar (bulanık görme, skotom, diplopi vb.)

Kısaltmalar: AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

Preeklampsi, klinik seyir ve başlangıç zamanına göre çeşitli alt gruplara ayrılmaktadır. Hastalık, başlangıç haftasına göre iki ana grupta sınıflandırılır:

Erken başlangıçlı preeklampsi, 34. gebelik haftasından önce ortaya çıkan olguları tanımlar.

Geç başlangıçlı preeklampsi ise 34. gebelik haftasından sonra gelişen vakaları kapsamaktadır.

Buna ek olarak, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) sınıflamasına göre preeklampsi, klinik bulguların şiddetine göre de iki gruba ayrılmaktadır: (1)

Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi, yalnızca hafif kan basıncı yüksekliği ve minimal proteinüri ile seyreden formları içerir.

Şiddetli özellik gösteren preeklampsi ise ciddi hipertansiyon, belirgin proteinüri veya organ disfonksiyonu bulgularının (örneğin karaciğer, böbrek, hematolojik veya nörolojik tutulum) eşlik ettiği olguları ifade eder.

Bu sınıflama, hastalığın prognozunu belirlemede, tedavi yaklaşımını planlamada ve doğum zamanlamasına karar vermede önemli bir klinik rehber niteliğindedir (70, 71).

Şiddetli özellik göstermeyen preeklampsi, sistolik kan basıncının ≥140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥90 mmHg olmasıyla birlikte proteinürinin varlığı ile tanımlanır. Bu olgularda, hepatik, renal veya hematolojik sistemlere ait herhangi bir disfonksiyon bulgusu ya da trombositopeni bulunmaz.

Hastalığın bu formu genellikle hafif klinik seyirli olup, maternal veya fetal komplikasyon riski şiddetli preeklampsiye göre daha düşüktür. Bununla birlikte, preeklampsi dinamik bir süreç olduğundan, klinik durumun şiddetli forma ilerleme olasılığı göz önünde bulundurularak yakın maternal ve fetal takip gerektirir (69).

Şiddetli özellik gösteren preeklampsi, sistolik kan basıncının ≥160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥110 mmHg olması ile karakterizedir. Bu tabloya sıklıkla multisistemik tutulum bulguları eşlik eder. Aşağıdaki klinik ve laboratuvar kriterlerinden bir veya birkaçının varlığı tanıyı destekler Trombositopeni: Trombosit sayısının <100.000/mm³ olması, Hepatik disfonksiyon: Serum transaminaz düzeylerinin normalin en az iki katına yükselmesi veya tedaviye yanıtsız sağ üst kadran/epigastrik ağrı, Renal yetmezlik: Serum kreatinin düzeyinin >1.1 mg/dL olması veya bazal değerin iki katına çıkması, Pulmoner ödemin varlığı, Santral sinir sistemi bulguları: Tedaviye yanıt vermeyen baş ağrısı, görme bozuklukları veya bilinç değişiklikleri.

Bu klinik tablo, maternal ve fetal morbidite ile mortalite riskinde belirgin artışa yol açar. Bu nedenle, şiddetli özellik gösteren preeklampsi olgularında erken tanı, multidisipliner yaklaşım ve doğum zamanlamasının dikkatli planlanması hayati önem taşır(69,71).

Preeklampsi, klinik olarak progresif seyir gösterebilen bir hastalıktır. Olguların büyük kısmında preeklampsi bulguları gebeliğin geç dönemlerinde ortaya çıkar ve kademeli bir şekilde kötüleşme eğilimi gösterir. Bununla birlikte, özellikle erken başlangıçlı preeklampsi olgularında bu süreç çok daha hızlı ilerleyebilir.

Yapılan çalışmalar, erken başlangıçlı preeklampsi tanısı alan gebelerin yaklaşık %25'inde, hipertansiyonun şiddetlenmesi ve organ fonksiyon bozukluklarının (örneğin renal, hepatik veya hematolojik sistemlerde) günler ya da haftalar içerisinde belirginleştiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, preeklampsinin ağır komplikasyonlarının yalnızca yüksek kan basıncı varlığında geliştiği yönündeki yanlış kanıdan kaçınılmalıdır; zira şiddetli hipertansiyon olmaksızın da ciddi maternal ve fetal sekeller görülebilmektedir (72).

Preeklampsi sonrası postpartum dönem, hastalığın doğal seyri açısından önemli bir iyileşme evresidir. Genellikle doğumdan sonraki ilk 48 saat içinde, hastalığın birçok maternal semptomu ve klinik bulgusu gerilemeye başlar. Bazı bulgular, örneğin baş ağrısı ve görsel şikayetler, birkaç saat içinde tamamen düzelebilirken; proteinüri gibi bazı laboratuvar anormalliklerinin düzelmesi haftalar hatta aylar sürebilmektedir.

Doğum sonrası dönemde, üçüncü boşluktaki sıvıların intravasküler alana mobilizasyonu ve diürezin başlaması genellikle postpartum 48. saatte gözlenir. Bu süreçte kan basıncı değerleri genellikle kademeli olarak normale döner. Postpartum hipertansiyon, çoğu olguda 4 hafta içinde düzelmekte olup, bazı durumlarda bu süreç 12. haftaya kadar uzayabilmektedir. Bu nedenle doğum sonrası dönemde kan basıncı izlemi ve renal fonksiyon takibi preeklampsi yönetiminin önemli bir parçasıdır (73).

2.3.1.4 Eklampsi

Eklampsi, preeklampsiye ait klinik bulgu ve semptomların bulunduğu bir hastada, başka bir nörolojik veya metabolik neden ile açıklanamayan genel tonik-klonik konvülsiyonların ya da bilinç kaybı (koma) durumunun gebelik sırasında, doğum eylemi esnasında veya postpartum dönemde ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır.

Eklampsi, preeklampsinin en ciddi komplikasyonu olup, maternal ve fetal morbidite ile mortalitenin başlıca nedenlerinden biridir. Genellikle şiddetli preeklampsi bulgularını takiben gelişmekle birlikte, bazı olgularda önceden belirgin uyarıcı semptomlar bulunmayabilir. Bu nedenle, preeklampsi tanısı alan tüm gebeler, nörolojik semptomlar açısından yakın izlem altında tutulmalıdır (74).

Eklamptik konvülsiyonların patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Mevcut bulgular, bu nörolojik tablonun çok faktörlü bir mekanizma sonucunda geliştiğini düşündürmektedir. Olası altta yatan etiyolojik mekanizmalar arasında serebral vazokonstriksiyon ve vazospazm, buna bağlı gelişen hipertansif ensefalopati, serebral ödem, iskemik infarkt ve serebral hemoraji yer almaktadır. Ayrıca bazı olgularda metabolik ensefalopati de sürece katkıda bulunabilir.

Bununla birlikte, bu patofizyolojik değişikliklerin konvülsiyonların nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu konusu hâlen tam olarak netleştirilememiştir. Bu nedenle eklampsinin nöropatolojik temeli, hem serebral perfüzyon bozukluğu hem de endotel disfonksiyonuna bağlı vasküler geçirgenlik artışı gibi çoklu mekanizmaları içeren karmaşık bir süreç olarak değerlendirilmektedir (74).

Eklampsi, dünya genelinde anne ölümlerinin önemli bir nedenidir. Her yıl meydana gelen maternal ölümlerin yaklaşık %12'sinin eklampsi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu ölümlerin büyük çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Bunun temel nedenleri arasında, gebelikte düzenli antenatal takibin yetersizliği, erken tanı ve acil obstetrik bakım hizmetlerine sınırlı erişim ve tedaviye geç başlanması yer almaktadır.

Eklampsiyle ilişkili mortalite oranlarının yüksekliği, bu hastalığın yalnızca obstetrik değil aynı zamanda küresel halk sağlığı sorunu olduğunu da göstermektedir. Etkin erken tanı, sevk zincirinin güçlendirilmesi ve doğum öncesi bakım hizmetlerinin yaygınlaştırılması, bu mortalite oranlarını azaltmada kritik öneme sahiptir (75).

Eklampsi olgularında en sık gözlenen semptom baş ağrısı olup, vakaların yaklaşık %56'sında ortaya çıkmaktadır. Baş ağrısını sıklık sırasına göre görme bozuklukları (%35) ve epigastrik ağrı (%29) izlemektedir. Bununla birlikte, bu semptomların özgüllük düzeyi düşüktür ve benzer belirtiler diğer gebelik komplikasyonlarında da görülebileceği için tanı değerlendirmesinde dikkatli olunması gerekmektedir (75, 76)

Eklampsi gelişen olgular, ablasyo plasenta, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, pulmoner ödem, akut böbrek hasarı ve preterm doğum gibi komplikasyonlar açısından artmış risk taşımaktadır .Eklamptik nöbetlerin büyük çoğunluğu (%90'dan fazlası) 28. gebelik haftasından sonra ortaya çıkarken, 20. gebelik haftasından önce görülen eklampsi olguları genellikle molar gebelik ile ilişkilendirilmektedir (77).

Eklampside görülen nöbetler genellikle grand mal tipindedir. Nöbetin şiddeti ile arteriyel kan basıncı düzeyi veya proteinüri derecesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (78).

2.3.2. IUGR

İntrauterin gelişme geriliği (IUGR), obstetri alanında en fazla araştırılan konulardan biridir. Bunun nedeni, IUGR'nin hem perinatal morbidite hem de mortalite üzerinde önemli bir etkisinin bulunmasıdır. Literatürde, IUGR'nin preterm bebeklerde yaklaşık %50, term bebeklerde ise %20 oranında perinatal ölümle ilişkili olduğu bildirilmektedir (79).

İntrauterin gelişme geriliği (IUGR), gebelik haftasına göre beklenen fetal ağırlığın onuncu persentilin altında olması durumunu tanımlamak için kullanılan bir kavramdır. Bununla birlikte, bu tanım yalnızca patolojik olguları değil, büyüme dağılımının alt sınırında yer alan sağlıklı fetüsleri de kapsayabilir. Ayrıca, sigara kullanımı gibi ekstrensek faktörlere veya anöploidi gibi intrensek genetik bozukluklara bağlı olarak, potansiyel büyüme kapasitesine ulaşamayan fetüsler de IUGR kapsamında değerlendirilmektedir (80).

Fetal gelişme geriliği (FGG) olan fetüsler, sağlıklı fetüslere kıyasla ilerleyen yaşamlarında nörolojik, kognitif, endokrin ve kardiyovasküler sistem bozuklukları açısından artmış risk taşımaktadır. Gebeliklerin yaklaşık %5–10'u FGG ile komplike olmaktadır. Prematüritenin ardından, FGG perinatal mortalitenin en sık görülen ikinci nedenidir. Ayrıca, ölü doğumların yaklaşık %30'unda FGG'nin var olduğu bildirilmiştir. Bu durumun, intrapartum asfiksi ve preterm doğum riskinde de belirgin artışa neden olduğu belirtilmektedir (81).

Fetal gelişme geriliğinin (FGG) tanısı, fetal büyümenin tek bir biyometrik ölçümle güvenilir şekilde değerlendirilememesi ve fetal boyutun varsayımsal kabul edilmesi nedeniyle güçlük göstermektedir. Klinik pratikte FGG, sıklıkla gebelik haftasına göre küçük olarak tanımlanan fetüslerle (SGA) karıştırılmaktadır. Gebelik haftasına göre küçük (SGA) bebekler, doğum ağırlıkları nüfusun referans büyüme eğrilerine göre düşük olan olgular olarak tanımlanmaktadır. SGA, yalnızca doğum ağırlığına dayalı bir tanım olup, intrauterin dönemdeki büyüme hızını dikkate almaz. Buna karşın, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) klinik bir kavramdır ve fetal malnütrisyonun ya da intrauterin büyüme kısıtlanmasının kanıtlarını içeren durumu ifade eder. IUGR'li bir bebek, gebelik haftasına uygun bir doğum ağırlığına sahip olabilir; ancak gebelik

sürecinde perinatal stres veya plasental yetersizlik nedeniyle intrauterin büyümesi yavaşlamıştır. Benzer şekilde, doğum ağırlığı onuncu persentilin altında olan bir yenidoğan SGA olarak değerlendirilse de IUGR olmayabilir. Tersine, doğum ağırlığı onuncu persentilin üzerinde olan bazı bebeklerde de IUGR mevcut olabilir (82).

Fetal büyüme; fetüsün genetik büyüme potansiyeline, plasentanın oksijen ve besin maddelerini transfer etme kapasitesine ve annenin bu maddeleri plasentaya iletebilme yeteneğine bağlıdır. Bu bileşenlerden herhangi birini etkileyen patolojik bir durum, fetal gelişimin normal seyrini bozarak intrauterin gelişme geriliğinin (IUGR) ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (83).

2.3.3.Preterm Doğum

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji'nin (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) 2016 yılında yaptığı tanıma göre, $20^{0}/_{7}$ ile $36^{6}/_{7}$ gebelik haftaları arasında gerçekleşen doğumlar preterm doğum olarak kabul edilmektedir. Preterm eylem tanısı ise genellikle düzenli uterin kontraksiyonların varlığıyla birlikte servikal dilatasyonun ve/veya effasmanın saptanması durumunda konur. Ayrıca, düzenli uterin kontraksiyonların en az 2 cm servikal açıklık ile birlikte bulunması da preterm eylem tanısı için yeterli kabul edilmektedir (84).

Preterm eylem tanısı konulan kadınların yalnızca küçük bir kısmı, tanı konulmasını takip eden ilk yedi gün içerisinde doğum yapmaktadır; bu oran genellikle %10'un altındadır (85).

- Preterm doğumlar, gestasyonel yaşa göre alt gruplara ayrılmaktadır. Buna göre;
- Çok erken preterm doğum: <28 gebelik haftası,
- Erken preterm doğum: 28 ile <32 gebelik haftası arası,

- Geç preterm doğum: 32 ile <37 gebelik haftası arası gerçekleşen doğumlar olarak sınıflandırılmaktadır.

Preterm doğum, spontan olarak gelişebileceği gibi, bazı durumlarda tıbbi endikasyon nedeniyle klinisyen tarafından planlı şekilde de gerçekleştirilebilmektedir(86). .

Spontan preterm doğum riskini artırdığı gösterilen birçok tıbbi, sosyo-demografik, beslenme ve çevresel faktör bulunmasına rağmen, preterm doğumun etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Klinik olarak başlatılan preterm doğumların en yaygın endikasyonları arasında ise maternal nedenler (örneğin preeklampsi, eklampsi, plasenta previa ve plasenta dekolmanı) ile fetal nedenler (örneğin fetal distres veya intrauterin gelişme kısıtlılığı) yer almaktadır (87).

Spontan preterm doğumlar, tüm preterm doğumların yaklaşık %40–50'sini oluşturmaktadır. Geriye kalan preterm doğumların ise %25–30'u membranların 37. gebelik haftasından önce rüptüre olmasına, %30–35'i ise maternal veya obstetrik komplikasyonlara bağlı olarak gerçekleştirilen doğumlara atfedilmektedir (87).

Preterm doğum insidansını azaltmada, risk faktörlerinin erken dönemde tanımlanması ve gerekli önleyici yaklaşımların uygulanması büyük önem taşımaktadır (88).

Tablo 3. Preterm doğum risk faktörleri (88, 89,90, 91). Maternal Özellikler Mevcut Gebelik Özellikleri

Kategori	Risk Faktörleri
Maternal Demografik Faktörler	• Maternal yaş • Irk ve etnisite • Sosyoekonomik düzey
Maternal Sağlık ve Yaşam Tarzı	• Maternal ağırlık ve kilo değişimi • Sigara kullanımı • Maternal stres • Fiziksel aktivite düzeyi • Koitus sıklığı
Obstetrik ve Jinekolojik Öykü	• Preterm doğum öyküsü • Abortus öyküsü • Gebelikler arası süre • Uterin küretaj • Geçirilmiş servikal cerrahi • Uterin malformasyonlar
Gebelikle İlişkili Faktörler	• Çoğul gebelikler • Antenatal kanamalar • Birinci trimester ikiz eşi kaybı • Yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebelikler
Plasental ve Fetal Faktörler	• Plasental yetmezlik • Polihidramnios • Oligohidramnios • Plasenta previa • Kısa serviks • Fetal anomaliler
Enfeksiyöz Faktörler	• Genital veya sistemik enfeksiyonlar • COVID-19 enfeksiyonu

2.3.4.Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gebelik dönemi, plasentadan salınan büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH), plasental laktojen, prolaktin ve progesteron gibi diyabetojenik hormonların etkisi altında ilerleyen fizyolojik bir süreçtir. Bu hormonlardaki artışa bağlı olarak pankreatik β-hücre aktivitesi ve hiperplazisi artar, aynı zamanda insülin direnci gelişir. Bu değişimlerin temel amacı, her koşulda fetüse yeterli düzeyde enerji kaynağı sağlanmasını temin etmektir. Gebeliğin erken döneminde insülin duyarlılığında artış gözlenirken, ilerleyen dönemlerde artan enerji gereksinimlerine hazırlık amacıyla glikozun yağ depolarına alınması teşvik edilir (92).

Sonuç olarak, maternal kanda glukoz düzeyinin yükselmesi, glukozun plasenta aracılığıyla fetüse daha kolay taşınmasını sağlar ve bu durum fetal büyümeyi hızlandırır. Gebelikte ortaya çıkan bu fizyolojik hafif insülin direnci, aynı zamanda endojen glukoz üretimini ve yağ depolarının mobilizasyonunu uyararak, maternal kanda glukoz ve serbest yağ asidi (FFA) düzeylerinin daha da artmasına yol açmaktadır (93).

Gebelikte gelişen insülin direncinin maternal metabolik adaptasyonla dengelenememesi durumunda, hem anne hem de fetüs açısından önemli komplikasyon riskleri taşıyan gestasyonel diyabet tablosu ortaya çıkar. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), ilk kez gebelik sırasında tanımlanan ve genellikle ikinci veya üçüncü trimesterde ortaya çıkan, gebelik süresince devam eden hiperglisemi durumu olarak tanımlanmaktadır (94).

Gestasyonel diyabet çoğu zaman doğum sonrasında gerilese de, anne açısından uzun dönemde obezite, Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) ve sonraki gebeliklerde GDM gelişme riskinin artması gibi olumsuz sağlık sonuçlarına yol açabilmektedir. GDM'nin gelişiminde temel mekanizma, plasental hormonların insülinin periferik etkilerini bloke etmesi olup, bu durum genellikle gebeliğin 24. haftasından sonra belirgin hale gelmektedir (95).

Gestasyonel diyabet; spontan abortus, gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi ve enfeksiyonlar gibi maternal komplikasyonların yanı sıra, konjenital anomaliler, intrauterin fetal ölüm, polihidroamnios ve makrozomi gibi fetal ve neonatal risklerin artmasına da neden olmaktadır (95).

Gestasyonel diyabet (GDM), hem maternal hem de fetal açıdan ciddi komplikasyonlara neden olabilen önemli bir metabolik bozukluktur. Organogenez döneminde maternal glisemik kontrolün sağlanamaması, konjenital malformasyon gelişme riskini yaklaşık 2–4 kat artırmaktadır (American Diabetes Association 2022). Perinatal dönemde GDM'ye bağlı olarak fetal makrozomi, buna sekonder preterm doğum, omuz distozisi ve sinir paralizileri gelişebilmektedir. Yenidoğan döneminde ise hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve respiratuvar distres sendromu (RDS) gibi komplikasyonlar sık gözlenmektedir. Ayrıca, açıklanamayan fetal ölüm olgularının

önemli bir kısmında GDM'nin etkili olduğu bildirilmektedir (96, 97). Uzun dönem sonuçlar incelendiğinde, GDM öyküsü bulunan bireylerde obezite, bilişsel gelişim bozuklukları ve bozulmuş glukoz toleransı veya Tip 2 diyabet gelişme riskinin, prenatal dönemde GDM öyküsü olmayan bireylere kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir (97).

Gestasyonel diyabetin (GDM) yalnızca kan şekeri ölçümü veya oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile değil, aynı zamanda 1. ve 2. trimesterde maternal serumda değerlendirilen bazı biyobelirteçlerin düzeyleri aracılığıyla da öngörülebileceğini gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (98, 99). GDM'li gebelerde, plasenta ve yağ dokusu kaynaklı bazı özgül moleküllerin salgılandığı bildirilmiştir. Bu biyobelirteçler, anne serumunda veya idrarında tespit edilerek GDM gelişme riskinin erken dönemde tahmin edilmesinde potansiyel olarak kullanılabilir (100).

2.3.5. Yenidoğan Yoğun Bakım Gereksinimi

Yenidoğanın kısa süreli dahi olsa yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) yatışı, hem yenidoğan hem de aile açısından önemli fiziksel, psikolojik ve ekonomik sonuçlar doğurmaktadır. YYBÜ'ye yatış, yalnızca tıbbi müdahale gereksinimini değil, aynı zamanda ailede stres, kaygı ve duygusal travma düzeylerinde artışı da beraberinde getirmektedir. Hasta bir bebeğe sahip olma, ebeveynlerin bebekten fiziksel ve duygusal olarak izole edilmesi ve belirsizlik duygusu gibi faktörlerin, ebeveynlerde psikolojik morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir .Ayrıca, bu süreç aile bütçesi üzerinde ek ekonomik yükler oluşturarak sosyoekonomik açıdan da olumsuz etkiler yaratmaktadır (101).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) yatırılan bebeklerde, yatış sırasında sepsis bulgularının bulunmaması ancak 48 saatten sonra sepsis tablosunun ortaya çıkması durumunda, bu enfeksiyon nazokomiyal (hastane kökenli) sepsis olarak tanımlanmaktadır (102).

Yenidoğanlarda immün sistemin tam olarak olgunlaşmamış olması, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) uygulanan çoklu invaziv girişimler ve nazokomiyal patojenlerde artan antibiyotik direnç oranları, hastane kökenli sepsis gelişim riskini

önemli ölçüde artırmaktadır. Literatürde, nazokomiyal sepsisin yaklaşık %7,5 oranında mortalite ile seyrettiği bildirilmiştir (103, 104).

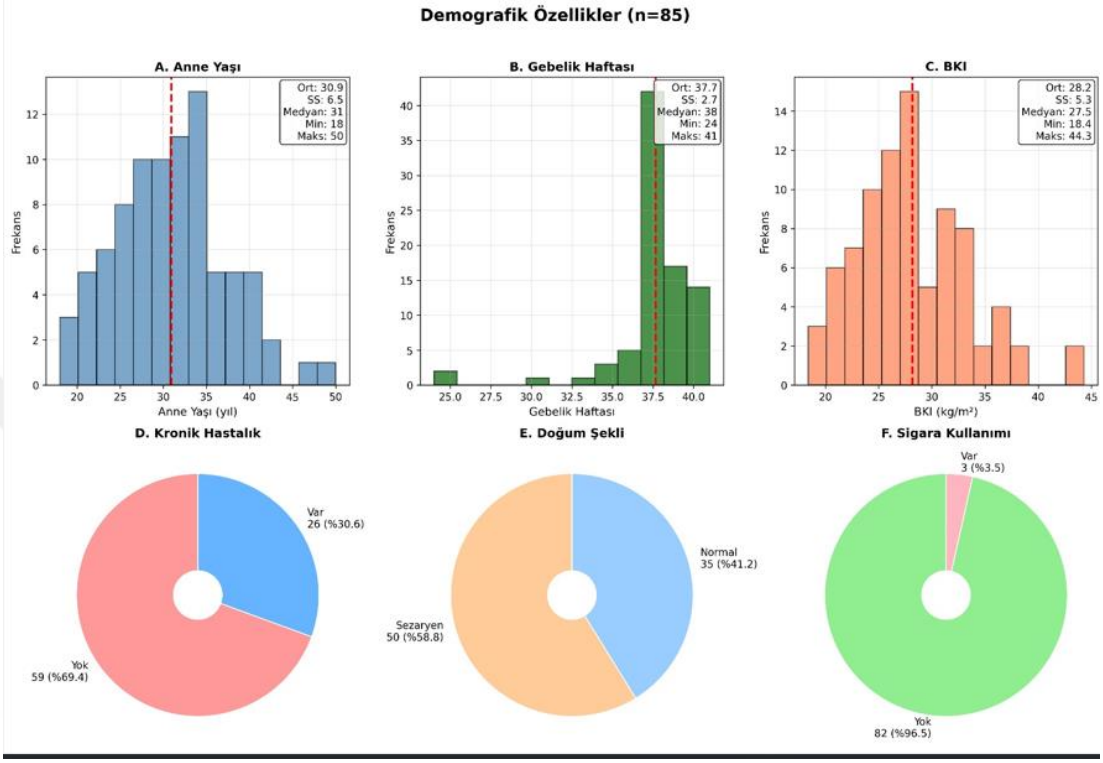
Yenidoğanda normal nörolojik olgunlaşmanın sağlanabilmesi için hem çevresel hem de endogen nörolojik uyaranların optimal düzeyde olması büyük önem taşımaktadır. Anne-baba ile fiziksel ve duygusal temasın kısıtlandığı, aynı zamanda yüksek düzeyde travmatik uyaranların bulunduğu yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) ortamının, bebeğin nörolojik gelişimi ve sinirsel organizasyonu üzerinde olumsuz etkiler oluşturabildiği gösterilmiştir (103).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1 Ocak 2019 ve 31 Aralık 2024 tarihleri arasında kadın hastalıkları ve doğum bölümünde doğum yapan, çalışma kriterlerine uygun hastanemizde ikili test ve ayrıntılı ultrasonu yapılan ve doğumunu hastanemizde gerçekleştiren hastalar hastanemizden alınan 2024/291 sayı numaralı etik kurul onayı ile **retrospektif** olarak incelendi. Hastalar klinik verileri, ikili test serum belirteçleri ve uterin arter doppler sonuçları ve doğum bilgilerine göre değerlendirildi. Hastaların ikili test serum belirteçleri, uterin arter doppler indeksleri ve doğum bilgileri hastane elektronik bilgi sisteminden alındı. Toplanan verilerle PAPP-A, ß-hCG ve uterin arter doppler indekslerinin maternal ve fetal sonuçlarla ilişkisi incelendi. Çalışmada anne ve bebek ile ilgili bilgiler hasta dosyasındaki anamnez bölümünden temin edildi. G*Power 3.1.9.7 programı ile yapılan güç analizi sonucunda iki yönlü bir test için gerekli örneklem büyüklüğü 42 olarak hesaplanmış, çalışmamızda bunun üzerine çıkılarak 85 hastanın verileri kullanılmıştır. Verilerin analizinde Python 3.13 programı kullanılmıştır. İstatistiksel analizler pandas, numpy, scipy.stats, matplotlib ve seaborn kütüphaneleri ile gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu çarpıklık ve excess basıklık katsayıları ile değerlendirilmiş, her iki katsayının da -1 ile +1 arasında olduğu değişkenler normal dağılım gösteren olarak kabul edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan [1.-3. çeyrekler] olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. İki grup karşılaştırmalarında, normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız örneklem t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında 2x2 tablolar için Fisher exact testi uygulanmıştır. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde, her iki değişkenin de normal dağılım gösterdiği durumlarda Pearson korelasyon analizi, en az birinin normal dağılım göstermediği durumlarda Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Veri setinde analize dahil edilen 85 katılımcıya ait gözlemler incelenmiş ve analize dahil edilen gözlemlerde eksik veri bulunmadığı görülmüştür.



Şekil 1. Katılımcıların demografik özellikleri

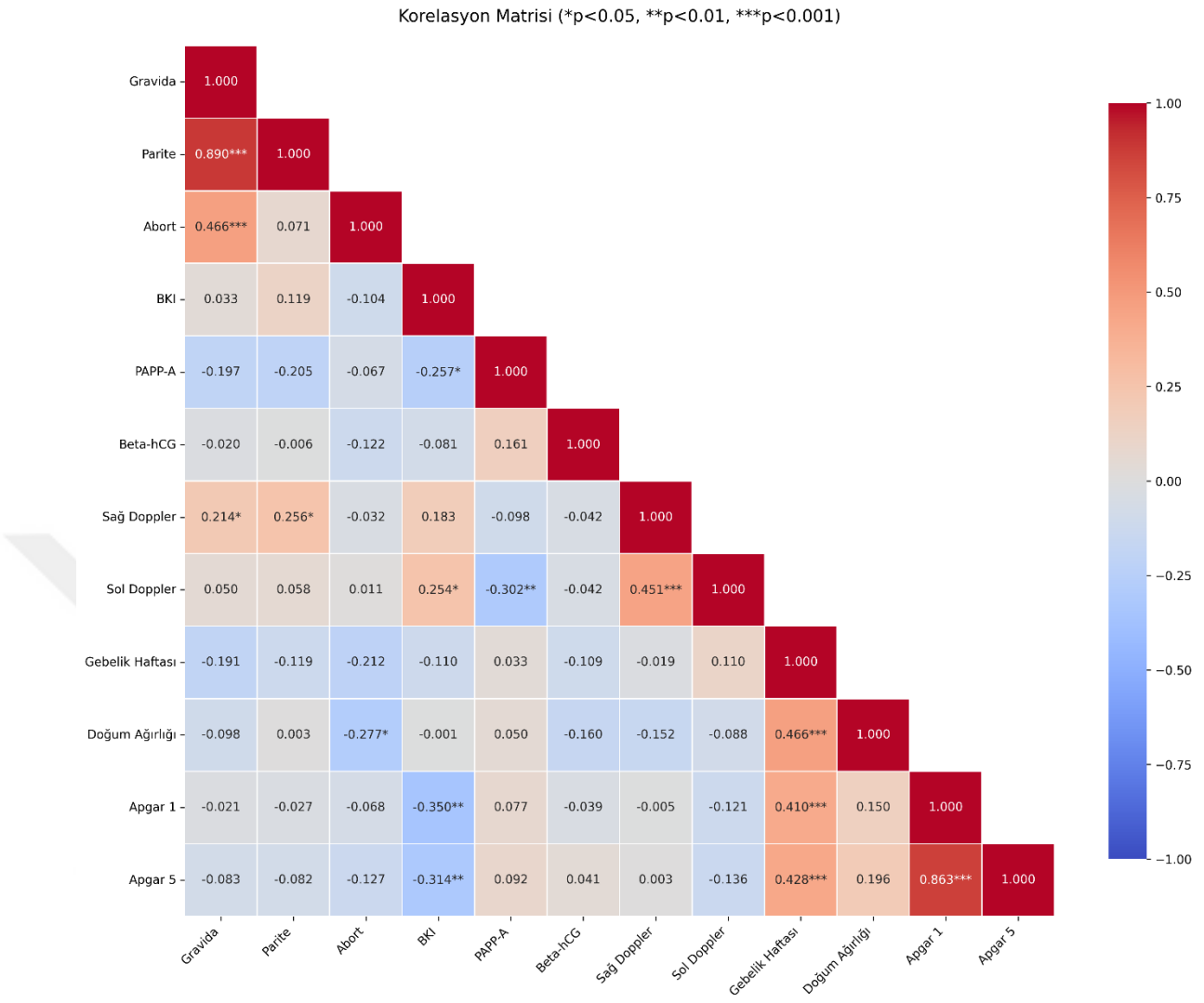
A: anne yaşı, B: gebelik haftası, C: BKI, D: kronik hastalık, E: Doğum şekli, F: sigara kullanımı

Katılımcıların yaş ortalaması 30,9 ± 6,5 olup, gebelik haftası ortalaması 37,7 ± 2,7'dir. Ortalama gravida 3,0 ± 1,6, parite 1,6 ± 1,4 ve abort sayısı 0,4 ± 0,7 olarak hesaplanmıştır. Ortalama vücut kütle indeksi (VKİ) 28,2 ± 5,3 olup, minimum 18,4 ve maksimum 44,3 arasında değişmektedir. Katılımcıların %69,4'ünde kronik hastalık bulunmazken, %30,6'sında kronik hastalık mevcuttur. Doğum şekline göre katılımcıların %58,8'i sezaryen, %41,2'si normal spontan doğum yapmıştır. Sigara kullanımı oldukça düşük olup, katılımcıların %96,5'i sigara kullanmazken yalnızca 3 kişi (%3,5) kullanmaktadır.

Çalışmaya dâhil edilen 85 gebenin kronik hastalık, gebelik komplikasyonu ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) endikasyonlarına ilişkin dağılımları

incelendiğinde, olguların önemli bir bölümünde kronik hastalık veya gebelik komplikasyonu bulunmadığı görülmektedir. Katılımcıların %69,4'ünde kronik hastalık yokken, en sık bildirilen kronik hastalık hipotiroidi (%9,4) olmuştur. Daha az sıklıkla hipertansiyon (%3,5), epilepsi (%2,4), ve diyabet türleri (tip 1 DM veya DM; %2,4) görülmüştür. Çoklu hastalık birlikteliği nadirdir (örneğin hipotiroidi + DM, epilepsi + dextrokardi gibi) ve bu kombinasyonlar her biri %1,2 oranında saptanmıştır. Gebelik komplikasyonlarının dağılımı incelendiğinde, olguların %55,3'ünde herhangi bir komplikasyon bulunmadığı, ancak %44,7'sinde en az bir komplikasyonun mevcut olduğu belirlenmiştir. En sık komplikasyon gestasyonel diyabet (GDMA1: %10,6; GDMA2: %2,4) olarak tespit edilmiş, bunu preterm doğum (%4,7), preeklampsi (%3,5) ve polihidramnioz (%3,5) izlemiştir. Daha nadir olarak oligohidramnioz, gestasyonel hipertansiyon (GHT), intrauterin büyüme geriliği (IUGR), küçük gestasyonel yaşta bebek (SGA) ve fetusa ait malformasyonlar (yarık damak-dudak, korpus kallosum agenezisi vb.) bildirilmiştir. YYBÜ endikasyonları değerlendirildiğinde, olayların %76,5'inde yenidoğanın YYBÜ'ye alınma gereksinimi bulunmamıştır. YYBÜ'ye alınan olgularda en sık endikasyon transiyent taşipne (TTN, %11,8) olmuştur. Daha az sıklıkla sepsis (%3,5), hipoksi (%1,2), sarılık (%1,2) ve solunum yetmezliği (%1,2) gibi nedenler belirlenmiştir. Ayrıca tekil vakalarda beslenme güçlüğü, takipne veya primer karnitin eksikliği gibi metabolik/solunumsal nedenlerle YYBÜ'ye yatış yapılmıştır.

Korelasyon analizleri öncesinde yapılan normallik analizi sonuçlarına göre değişkenlerin bir kısmı normal dağılım gösterirken (Gravida, Parite, VKİ, PAPP-A), diğer değişkenler (Abort, Beta-hCG, Doppler değerleri, Gebelik Haftası, Doğum Ağırlığı, Apgar 1 ve Apgar 5) normal dağılım göstermemiştir. Bu nedenle korelasyon analizinde dağılım türüne göre Pearson ve Spearman testleri birlikte kullanılmıştır.



Şekil 2. Obstetrik Değişkenlerin Korelasyon Analizi

VKİ ile Apgar 1 (r=-0.350, p=0.001; Pearson) ve Apgar 5 (r=-0.314, p=0.003; Pearson) arasındaki negatif korelasyon, maternal obezitenin yenidoğan sağlığı üzerinde olumsuz etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca PAPP-A ile Sol Doppler arasında negatif ilişki (r=-0.302, p=0.005; Pearson) ve Gravida ile Sağ Doppler arasında zayıf pozitif ilişki (r=0.214, p=0.050; Spearman) bulunmuştur.

Tablo 4. Sigara kullanımına göre doğum şeklinin ve yoğun bakım ünitesi endikasyonu kıyaslanması

Değişken	Sigara Kullanımı		Toplam n (%)	p-değeri
	Yok n (%)	Var n (%)		
Doğum Şekli				
Sezaryen	49 (59.8)	1 (33.3)	50 (58.8)	0.566
Normal	33 (40.2)	2 (66.7)	35 (41.2)	
YYBÜ				
Var	20 (24.4)	0 (0.0)	20 (23.5)	1.000
Yok	62 (75.6)	3 (100.0)	65 (76.5)	

Fisher Exact testi

Sigara kullanımına göre doğum şekli ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) gereksinimi karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Sigara kullanmayanlarda sezaryen oranı %59,8 iken sigara kullananlarda %33,3'tür; buna karşılık normal doğum oranı sigara içenlerde daha yüksek olsa da (66,7%), fark anlamlı değildir ($p=0.566$). YYBÜ gereksinimi açısından değerlendirildiğinde, sigara kullanmayanlarda %24,4 oranında YYBÜ ihtiyacı görülürken, sigara kullananlarda bu oran %0'dır. Ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=1.000$).

Tablo 5. Kronik hastalık varlığına göre doğum şeklinin ve yoğun bakım ünitesi endikasyonu kıyaslanması

Değişken	Kronik Hastalık Varlığı		Toplam n (%)	p-değeri
	Yok n (%)	Var n (%)		
Doğum Şekli				
Sezaryen	32 (54.2)	18 (69.2)	50 (58.8)	0.237
Normal	27 (45.8)	8 (30.8)	35 (41.2)	
YYBÜ				
Var	11 (18.6)	9 (34.6)	20 (23.5)	0.164
Yok	48 (81.4)	17 (65.4)	65 (76.5)	

Kronik hastalık varlığına göre doğum şekli ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) gereksinimi incelendiğinde, gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Kronik hastalığı olmayanlarda sezaryen oranı %54,2 iken, kronik hastalığı olanlarda bu oran %69,2'ye yükselmiştir; ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.237$). Benzer şekilde, YYBÜ gereksinimi kronik hastalığı olmayanlarda %18,6, kronik hastalığı olanlarda %34,6 olarak bulunmuştur ve bu fark da anlamlı düzeye ulaşmamıştır ($p=0.164$).

Tablo 6. Sigara kullanımı, YYBÜ, kronik hastalık varlığı ve gebelik komplikasyonu durumlarına göre maternal ve biyokimyasal değişkenlerin karşılaştırılması

Değişken	Gravida (Ort ± SS)	Parite (Ort ± SS)	Abort (Medyan [Q_1–Q_3])	VKİ (Ort ± SS)	PAPP-A (Ort ± SS)	Beta-hCG (Medyan [Q_1–Q_3])	Sağ Doppler (Medyan [Q_1–Q_3])	Sol Doppler (Medyan [Q_1–Q_3])
Sigara								
Yok (n=82)	3.07 ± 1.63	1.65 ± 1.43	0.0 [0.0–1.0]	28.11 ± 5.17	0.99 ± 0.54	1.0 [0.6–1.4]	1.0 [0.8–1.2]	1.0 [0.8–1.4]
Var (n=3)	1.67 ± 1.15	0.67 ± 1.15	0.0 [0.0–0.0]	29.81 ± 8.52	1.04 ± 0.23	1.5 [0.9–1.7]	1.3 [1.1–1.5]	0.8 [0.8–1.0]
Test	t = 1.48	t = 1.17	U = 160.5	t = −0.55	t = −0.19	U = 105.0	U = 82.5	U = 154.0
p-değeri	0.144	0.244	0.270	0.583	0.854	0.677	0.339	0.467
YYBÜ								
Yok (n=65)	3.08 ± 1.59	1.62 ± 1.43	0.0 [0.0–1.0]	27.74 ± 5.14	0.92 ± 0.46	1.0 [0.6–1.4]	1.0 [0.9–1.3]	1.0 [0.8–1.4]
Var (n=20)	2.85 ± 1.79	1.60 ± 1.43	0.0 [0.0–0.0]	29.55 ± 5.54	1.22 ± 0.67	1.1 [0.6–1.7]	1.0 [0.7–1.2]	1.0 [0.8–1.2]
Test	t = 0.54	t = 0.04	U = 731.0	t = −1.35	**t = −2.27**	U = 582.0	U = 723.0	U = 677.5
p-değeri	0.590	0.967	0.296	0.179	**0.026***	0.484	0.451	0.780
Kronik Hastalık Varlığı								
Yok (n=59)	2.86 ± 1.44	1.53 ± 1.34	0.0 [0.0–0.5]	27.73 ± 4.72	0.99 ± 0.50	1.1 [0.6–1.4]	1.0 [0.8–1.3]	1.0 [0.8–1.3]
Var (n=26)	3.38 ± 1.98	1.81 ± 1.60	0.0 [0.0–1.0]	29.15 ± 6.31	0.99 ± 0.59	0.8 [0.6–1.5]	1.0 [0.9–1.2]	1.2 [0.9–1.4]
Test	t = −1.36	t = −0.84	U = 658.0	t = −1.14	t = −0.02	U = 808.0	U = 692.5	U = 626.5

p-değeri	0.177	0.403	0.195	0.256	0.988	0.699	0.479	0.181
Gebelik Komplikasyonu								
Komplikasyon Yok (n = 47)	2.85 ± 1.55	1.55 ± 1.43	0.0 [0.0–0.0]	26.76 ± 4.79	1.09 ± 0.52	1.0 [0.6–1.3]	1.0 [0.8–1.1]	1.0 [0.8–1.3]
Komplikasyon Var (n = 38)	3.24 ± 1.73	1.68 ± 1.44	0.0 [0.0–1.0]	29.90 ± 5.35	0.86 ± 0.52	0.9 [0.6–1.5]	1.1 [0.8–1.3]	1.1 [0.9–1.5]
Test	t = −1.08	t = −0.42	U = 754.0	**t = −2.85**	**t = 2.02**	U = 895.5	U = 732.0	U = 782.0
p-değeri	0.281	0.676	0.125	**0.005 ** **	**0.047 * **	0.986	0.155	0.328

*t: Bağımsız örneklemlerde t testi; U: Mann Whitney U testi; *:p<0,05; **:p<0,01; ***:p<0,001*

Sigara kullanımına göre yapılan karşılaştırmalarda, gravida, parite, abort sayısı, VKİ, PAPP-A, Beta-hCG ve Doppler indeksleri arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p>0.05). Yenidoğan yoğun bakım gereksinimi açısından değerlendirildiğinde, yalnızca PAPP-A düzeyleri YYBÜ gereksinimi olan olgularda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (1.22±0.67 vs. 0.92±0.46; p=0.026), diğer parametrelerde fark izlenmemiştir. Kronik hastalık varlığına göre yapılan karşılaştırmalarda hiçbir değişkende anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). Gebelik komplikasyonu varlığı ise bazı parametrelerde anlamlı farklılıklarla ilişkilidir: komplikasyonu olan olgularda VKİ daha yüksek (29.90±5.35 vs. 26.76±4.79; p=0.005) ve komplikasyonu olanlarda PAPP-A düzeyi daha düşük (0.86±0.52 vs. 1.09±0.52; p=0.047) bulunmuştur. Beta-hCG, Doppler indeksleri ve diğer maternal değişkenler açısından fark saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 7. Sigara kullanımı, YYBÜ, kronik hastalık varlığı ve gebelik komplikasyonu durumlarına göre neonatal sonuçların karşılaştırılması

Değişken	Gebelik Haftası (Medyan [Q_1–Q_3])	Doğum Ağırlığı (Medyan [Q_1–Q_3])	Apgar 1 (Medyan [Q_1–Q_3])	Apgar 5 (Medyan [Q_1–Q_3])
Sigara				
Yok (n=82)	38.0 [37.0–39.0]	3150 [2785–3487.5]	8.0 [8.0–8.0]	9.0 [9.0–9.0]
Var (n=3)	40.0 [39.0–40.0]	3480 [3267.5–3525.0]	8.0 [7.5–8.0]	9.0 [9.0–9.0]
Test	U = 57.5	U = 84.5	U = 132.5	U = 103.5
p-değeri	0.113	0.365	0.783	0.517
YYBÜ				
Yok (n=65)	38.0 [37.0–39.0]	3150 [2845–3500]	8.0 [8.0–8.0]	9.0 [9.0–9.0]
Var (n=20)	38.0 [36.8–38.0]	3185 [2555–3500]	8.0 [7.0–8.0]	9.0 [8.0–9.0]
Test	U = 795.0	U = 638.5	**U = 829.5**	**U = 805.0**
p-değeri	0.126	0.909	**0.017***	**0.022***
Kronik Hastalık Varlığı				
Yok (n=59)	38.0 [37.0–39.0]	3165 [2880–3512.5]	8.0 [7.5–8.0]	9.0 [9.0–9.0]
Var (n=26)	38.0 [37.0–39.0]	3105 [2612.5–3462.5]	8.0 [8.0–8.0]	9.0 [9.0–9.0]
Test	U = 834.0	U = 827.5	U = 760.5	U = 759.5
p-değeri	0.516	0.567	0.941	0.924
Gebelik Komplikasyonu				
Komplikasyon Yok (n = 47)	38.0 [38.0–40.0]	3242.34 ± 426.42	8.0 [8.0–8.0]	9.0 [9.0–9.0]
Komplikasyon Var (n = 38)	37.5 [36.0–38.0]	2830.92 ± 802.12	8.0 [7.0–8.0]	9.0 [8.0–9.0]
Test	**U = 1310.0**	**U = 1124.0**	**U = 1129.0**	**U = 1148.0**
p-değeri	**<0.001*** **	**0.042***	**0.008****	**0.001****

*t: Bağımsız örneklemlerde t testi; U: Mann Whitney U testi; *:p<0,05; **:p<0,01; ***:p<0,001*

Sigara kullanımı ve kronik hastalık varlığı açısından gebelik haftası, doğum ağırlığı ve Apgar skorları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (tüm $p>0.05$). YYBÜ gereksinimi olan olgularda Apgar 1. ve 5. dakika skorları anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p=0.017$ ve $p=0.022$). Gebelik komplikasyonu varlığında ise fark daha belirgindir: gebelik süresi daha kısa (37.5 [36.0–38.0] vs. 38.0 [38.0–40.0]; $p<0.001$), doğum ağırlığı daha düşük (2830.9±802.1 g vs. 3242.3±426.4 g; $p=0.042$) ve Apgar skorları anlamlı olarak düşüktür (Apgar 1: $p=0.008$; Apgar 5: $p=0.001$).

Tablo 8. PAPP-A, Beta-hCG ve Doppler Ölçümleri ile Klinik Değişkenler Arasındaki Korelasyonlar

Değişken	PAPP-A	Beta-hCG	Sağ Doppler	Sol Doppler	Ortalama Doppler
Yaş	r = -0.033 (0.762)	ρ = 0.032 (0.771)	ρ = 0.159 (0.146)	ρ = 0.093 (0.399)	ρ = 0.133 (0.226)
Gravida	r = -0.197 (0.071)	ρ = -0.020 (0.853)	ρ = 0.214 (0.050*)	ρ = 0.050 (0.647)	ρ = 0.115 (0.296)
Parite	r = -0.205 (0.060)	ρ = -0.006 (0.957)	ρ = 0.256 (0.018*)	ρ = 0.058 (0.601)	ρ = 0.154 (0.158)
Abort	ρ = -0.067 (0.545)	ρ = -0.122 (0.266)	ρ = -0.032 (0.768)	ρ = 0.011 (0.920)	ρ = -0.018 (0.872)
VKİ	r = -0.257 (0.018*)	ρ = -0.081 (0.463)	ρ = 0.183 (0.094)	ρ = 0.254 (0.019*)	ρ = 0.266 (0.014*)
Gebelik Haftası	ρ = 0.033 (0.767)	ρ = -0.109 (0.320)	ρ = -0.019 (0.861)	ρ = 0.110 (0.315)	ρ = 0.084 (0.446)
Doğum Ağırlığı	ρ = 0.050 (0.652)	ρ = -0.160 (0.145)	ρ = -0.152 (0.166)	ρ = -0.088 (0.422)	ρ = -0.130 (0.237)
Apgar 1	ρ = 0.077 (0.485)	ρ = -0.039 (0.726)	ρ = -0.005 (0.962)	ρ = -0.121 (0.270)	ρ = -0.106 (0.332)
Apgar 5	ρ = 0.092 (0.404)	ρ = 0.041 (0.712)	ρ = 0.003 (0.979)	ρ = -0.136 (0.213)	ρ = -0.096 (0.382)

r: Pearson korelasyonu; ρ: Spearman korelasyonu; *:p<0,05; **:<0,001; parantez içi p değeridir.

Vücut Kütle İndeksi ile PAPP-A arasında negatif ($r = -0.257$, $p < 0.05$), sol Doppler ($\rho = 0.254$, $p < 0.05$) ve ortalama Doppler ($\rho = 0.266$, $p < 0.05$) ölçümleri arasında ise pozitif yönlü anlamlı ilişkiler gözlenmiştir. Ayrıca Gravida ($\rho = 0.214$, $p = 0.050$) ve Parite ($\rho = 0.256$, $p = 0.018$) ile sağ Doppler arasında pozitif, istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Diğer değişkenlerle olan ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada maternal biyokimyasal belirteçler (PAPP-A, Beta-hCG) ve uterin arter Doppler parametrelerinin obstetrik sonuçlar, maternal özellikler ve yenidoğan prognozu ile ilişkileri değerlendirilmiştir. Bulgular, özellikle PAPP-A düzeylerinin gebelik süreci ve perinatal sonuçlarla anlamlı biçimde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Elde edilen bulgular, literatürdeki pek çok çalışma ile kısmen paralellik göstermektedir. Düşük PAPP-A düzeylerinin olumsuz obstetrik sonuçlarla ilişkili olduğu, özellikle intrauterin gelişme geriliği (IUGG), preeklampsi, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi durumlarda PAPP-A'nın prognostik değer taşıdığı önceki araştırmalarda da bildirilmiştir (5,6) Bizim çalışmamızda da gebelik komplikasyonu olan olgularda PAPP-A düzeylerinin anlamlı biçimde düşük bulunması bu bulguları destekler niteliktedir (0.86±0.52 vs. 1.09±0.52; p=0.047). Bununla birlikte, Yenidoğan yoğun bakım gereksinimi açısından değerlendirildiğinde, YYBÜ'ye yatırılan olgularda PAPP-A düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (1.22±0.67 vs. 0.92±0.46; p=0.026). yenidoğan yoğun bakım gereksinimi olan olgularda PAPP-A'nın beklenmedik biçimde yüksek saptanması, bu biyokimyasal belirtecin yalnızca tek yönlü bir risk göstergesi değil, aynı zamanda plasental stres yanıtını da yansıtabileceğini düşündürmektedir.

Gebelik komplikasyonu varlığı, belirli parametrelerde anlamlı farklılıklarla ilişkilendirilmiştir. Komplikasyonu olan olgularda vücut Kütle İndeksi (VKİ) anlamlı olarak daha yüksek (29.90±5.35 vs. 26.76±4.79; p=0.005) bulunmuş, bu da maternal obezitenin gebelik komplikasyonlarına katkısını destekler niteliktedir. Aynı grupta PAPP-A düzeylerinin anlamlı derecede düşük (0.86±0.52 vs. 1.09±0.52; p=0.047) bulunması ise, düşük PAPP-A değerlerinin plasental disfonksiyonla ilişkisini ortaya koymaktadır. Bu sonuç, trofoblastik invazyonun yetersiz olduğu durumlarda hem komplikasyon gelişimi hem de fetal büyümenin olumsuz etkilenebileceğini desteklemektedir. Düşük PAPP-A düzeylerinin

olumsuz obstetrik sonuçlarla ilişkili olduğu, özellikle intrauterin gelişme geriliği (IUGG), preeklampsi, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi durumlarda PAPP-A'nın prognostik değer taşıdığı önceki araştırmalarda da bildirilmiştir (5,6).

Korelasyon analizleri incelendiğinde, VKİ ile PAPP-A arasında negatif yönde anlamlı ilişki ($r = -0.257$, $p < 0.05$) saptanmıştır. Maternal obezite ve PAPP-A arasındaki negatif ilişki, literatürde de benzer şekilde rapor edilmiştir. Gagnon ve ark. (105), yüksek vücut kütle indeksine sahip gebelerde PAPP-A düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğunu ve bunun plasental protein sentezinin yağ dokusu aracılı inflamatuar süreçlerden etkilenmesiyle ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da VKİ ile PAPP-A arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanması, bu ilişkiyi desteklemektedir.

Ayrıca sol uterin arter ($\rho = 0.254$, $p < 0.05$) ve ortalama uterin arter ($\rho = 0.266$, $p < 0.05$) Doppler indeksleri ile PAPP-A arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Papageorghiou ve ark. (106) da PAPP-A düzeylerinin ikinci trimesterde uterin arter direnç indeksleri ile paralellik gösterdiğini ve düşük PAPP-A değerlerinin yüksek uterin arter direnciyle ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda bu ilişkinin yönü negatif olmakla birlikte, gebelik haftası farklılıkları ve ölçüm zamanlaması bu sonucu etkilemiş olabilir.

Buna ek olarak, parite ($\rho = 0.256$, $p = 0.018$) ile sağ uterin arter Doppler ölçümleri arasında pozitif ve anlamlı korelasyonlar gözlenmiştir ($p=0.018$; $p<0,05$). Parite ile sağ uterin arter indeksleri arasındaki pozitif korelasyon da literatürle uyumludur. Daha önce yapılan çalışmalarda çok doğum yapmış kadınlarda uterin arterlerdeki vasküler yeniden yapılanmanın daha belirgin olduğu, bunun da arteriyel dirençte hafif artışlara yol açabileceği bildirilmiştir (107).

Ancak Beta-hCG düzeyleri, diğer maternal değişkenler ve Doppler indeksleri açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$), bu da Beta-hCG'nin gebelik komplikasyonlarını veya yenidoğan prognozunu öngörmede sınırlı bir değere sahip olduğunu düşündürmektedir. Bazı araştırmalarda anormal Beta-hCG düzeylerinin olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğu belirtilse de (108). Bizim çalışmamızda Beta-hCG düzeylerinin ne komplikasyon varlığı ne de yenidoğan

sonuçlarıyla anlamlı bir ilişki göstermemesi, bu belirtecin tek başına sınırlı prognostik değer taşıdığını düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızın sonuçları, gebelikte PAPP-A'nın hem maternal hem de fetal sonuçları yansıtabilen çok yönlü bir biyokimyasal belirteç olduğunu ortaya koymaktadır. Düşük PAPP-A düzeylerinin komplikasyonlarla, yüksek değerlerinin ise yenidoğan yoğun bakım gereksinimiyle ilişkili bulunması, bu parametrenin gebelik sürecindeki farklı fizyopatolojik mekanizmaları gösterebileceğini düşündürmektedir.

Vücut kütle indeksinin artmasıyla PAPP-A düzeylerindeki azalma, maternal obezitenin plasental işlev üzerine olumsuz etkisini desteklemektedir. Bu nedenle obez gebelerde PAPP-A'nın daha düşük referans aralıklarıyla değerlendirilmesi klinik olarak daha doğru sonuçlar verebilir.

Doppler parametreleriyle saptanan pozitif korelasyonlar, uteroplasental perfüzyonun biyokimyasal göstergelerle birlikte değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Bu bulgular, tek başına PAPP-A veya Doppler ölçümlerinin sınırlı tanısal değeri olduğunu, ancak kombine biçimde kullanıldıklarında erken risk belirleme stratejilerine katkı sağlayabileceklerini göstermektedir.

Sonuç olarak, PAPP-A düzeyi hem gebelik komplikasyonlarının öngörülmesinde hem de perinatal izlemde anlamlı bir belirteçtir. Ancak bu parametrenin yorumlanmasında maternal VKİ, gebelik haftası, ölçüm zamanı ve diğer klinik faktörlerin birlikte dikkate alınması gerekmektedir. İleriye dönük, daha geniş örneklemli prospektif çalışmalarla PAPP-A'nın ve Doppler indekslerinin kombine kullanımının prediktif gücünün doğrulanması, klinik uygulamalara önemli katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. American College Of Obstetricians And Gynecologists (Acog). (2020). Gestational Hypertension And Preeclampsia: Acog Practice Bulletin No. 222. Obstetrics & Gynecology, 135(6), E237–E260.

2. Roberts, J. M., & Hubel, C. A. (2009). The Two Stage Model Of Preeclampsia: Variations On The Theme. Placenta, 30(Suppl A), S32–S37. Https://Doi.Org/10.1016/J.Placenta.2008.11.009

3. Bellamy, L., Casas, J. P., Hingorani, A. D., & Williams, D. J. (2007). Pre-Eclampsia And Risk Of Cardiovascular Disease And Cancer İn Later Life: Systematic Review And Meta-Analysis. Bmj, 335(7627), 974. Https://Doi.Org/10.1136/Bmj.39335.385301.Be

4. Duley, L. (2009). The Global İmpact Of Pre-Eclampsia And Eclampsia. Seminars İn Perinatology, 33(3), 130–137.

5. Spencer, K., Cowans, N. J., Avgidou, K., Molina, F., & Nicolaides, K. H. (2008). First-Trimester Biochemical Markers Of Aneuploidy And The Prediction Of Preeclampsia. Ultrasound İn Obstetrics & Gynecology, 31(1), 58–63.

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). In: American Journal Of Obstetrics And Gynecology. 2004. P. 1446–51.

7. Wald Nj, Rodeck C, Hackshaw Ak, Walters J, Chitty L, Mackinson Am. First And Second Trimester Antenatal Screening For Down's Syndrome: The Results Of The Serum, Urine And Ultrasound Screening Study (Suruss). Health Technology Assessment . 2003;7(11):1–77

8. World Health Organization (Who). (2019). Trends İn Maternal Mortality: 2000 To 2017 – Estimates By Who, Unıcef, Unfpa, World Bank

Group And The United Nations Population Division. World Health Organization.

9. Bobyr R, Vile Y. First Trimester Screening Tests. In: James Dk, Steer Pj, Weiner Cp, Gonic B, Editors. High Risk Pregnancy Textbook. 3rd Edition. London; Sounders Elservier 2005; 150-157.

10. Krantz D, Goetzl L, Simpson Jl, Thom E, Zachary J, Hallahan Tw, Et Al. Association Of Extreme First-Trimester Free Human Chorionic Gonadotropin-B, Pregnancy-Associated Plasma Protein A, And Nuchal Translucency With İntrauterine Growth Restriction And Other Adverse Pregnancy Outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2004 Oct;191(4):1452–8.

11. Pihl K, Sørensen Tl, Nørgaard-Pedersen B, Et Al. First-Trimester Combined Screening For Down Syndrome: Prediction Of Low Birth Weight, Small For Gestational Age And Pre-Term Delivery İn A Cohort Of Non-Selected Women. Prenat Diagn 2008; 28:247-253.

12. Gupta N. A, Kabra M. Diagnosis And Management Of Down Syndrome. İndian J Pediatr. June 2014, 81(6):560-7

13. Manikandan K, Seshadri S. Down Syndrome Screening İn India: Are We There Yet? The Journal Of Obstetric And Gynecology Of İndia. 2017.

14. Snijders R.J, Sundberg K, Holzgreve W, Et Al. Maternal Age- And Gestation- Specific Risk For Trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol. 1999, 13(3):167

15. Malone F.D, Canick J.A, Ball R.H, Et Al. First- Tremester Or Second-Tremester Screening, Or Both, For Down Syndrome. N Engl J Med. 2005, 353 (19):2001.

16. Alldred S.K, Deeks J.J, Guo B, Et Al. Second Tremester Serum Tests For Down's Syndrome Screening. Cochrane Database Syst Rev. 2012, 6:Cd009925.

17. American College Of Obstetricians And Gynecologists. Practice Bulletin No. 77: Screening For Fetal Chromosomal Abnormalities. Obstetrics And Gynecol. 2007, 109, 217–227.

18. Antsaklis P, Fasoulakis Z, Theodora M, Diakosavvas M, Kontomanolis En. Association Of Low Maternal Pregnancy-Associated Plasma Protein A With Adverse Perinatal Outcome. Cureus. 2019 Jun 17;

19. Westergaard Jg, Sinosich Mj, Bugge M, Madsen Lt, Teisner B, Grudzinskas Jg. Pregnancy-Associated Plasma Protein A İn The Prediction Of Early Pregnancy Failure. Am J Obstet Gynecol. 1983 Jan 1;145(1):67–9.

20. Theofanakis C, Drakakis P, Besharat A, Loutradis D. Human Chorionic Gonadotropin: The Pregnancy Hormone And More. Vol. 18, International Journal Of Molecular Sciences. Mdpı Ag; 2017.

21. Handschuh, K., Guibourdenche, J., Tsatsaris, V., Guesnon, M., Laurendeau, I., Evain-Brion, D., & Fournier, T. (2007). Human Chorionic Gonadotropin Produced By The İnvasive Trophoblast But Not The Villous Trophoblast Promotes Cell İnvasion And İs Down-Regulated By Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Γ. Endocrinology, 148(10), 5011-5019.

22. Maruo T, Ladines-Llave Ca, Matsuo H, Et Al: A Novel Change İn Cytologic Localization Of Human Chorionic Gonadotropin And Human Placental Lactogen İn First-Trimester Placenta İn The Course Of Gestation. Am J Obstet Gynecol 167:217, 1992

23. Beck T, Schweikhart G, Stolz E. Immunohistochemical Location Of Hpl, Sp 1 And Fl-Hcg İn Normal Placentas Of Varying Gestational Age. Arch Gynecol. 1986;239(2):63–74.

24. Kurman, R. J., Young, R. H., Norris, H. J., Main, C. S., Lawrence, W. D., & Scully, R. E. (1984). Immunocytochemical Localization Of Placental Lactogen And Chorionic Gonadotropin İn The Normal Placenta And Trophoblastic Tumors, With Emphasis On İntermediate Trophoblast And The Placental Site Trophoblastic Tumor. International Journal Of Gynecological Pathology, 3(1), 101-121.Von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino Jm, Broughton Pipkin F, Côté Am, Et Al. Prediction Of Adverse Maternal Outcomes İn Pre-Eclampsia: Development And Validation Of The Fullpıers Model. Lancet. 2011;377(9761):219-27.

25. Hoshina M, Boothby M, Boime I: Cytological Localization Of Chorionic Gona- Dotropin Alpha And Placental Lactogen Mrnas During Development Of The Human Placenta. J Cell Biol 93:190, 1982

26. Berndt S, Blacher S, D'hauterive Sp, Thiry M, Tsampalas M, Cruz A, Et Al. Chorionic Gonadotropin Stimulation Of Angiogenesis And Pericyte Recruitment. Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism. 2009;94(11):4567–74.

27. Cronier L, Bastidet B, Hervé Jc, Délèze J, Malassiné A. Gap Junctional Communication During Human Trophoblast Differentiation: Influence Of Human Chorionic Gonadotropin. Endocrinology. 1994;135(1):402–8.

28. Wan H, Versnel Ma, Cheung W Yee, Leenen Pjm, Khan Na, Benner R, Et Al. Chorionic Gonadotropin Can Enhance İnnate İmmunity By Stimulating Macrophage Function. J Leukoc Biol. 2007 Oct 1;82(4):926–33.

29. Cole, L. A. (2010). Biological Functions Of Hcg And Hcg-Related Molecules. Reproductive Biology And Endocrinology, 8(1), 102.

30. O'shaughnessy, P. J., Baker, P. J., & Johnston, H. (2006). The Foetal Leydig Cell— Differentiation, Function And Regulation. Reproduction, 132(2), 191–206.

31. Wald Nı, Watt Hc. Serum Markers For Down's Syndrome İn Relation To Number Of Previous Births And Maternal Age. Prenat Diagn. 1996;16(8):699–703.

32. Betz D, Fane K. Human Chorionic Gonadotropin. [Updated 2022 Aug 8]. In: Statpearls. Treasure Island (Fl): Statpearls Publishing; 2023 Jan; 2023.

33. Spencer, K., & Nicolaides, K. H. (2003). A First-Trimester Trisomy 21 Risk Algorithm Combining Fetal Nuchal Translucency Thickness, Maternal Serum Free B-Hcg And Papp-A. Prenatal Diagnosis, 23(4), 265–267.

34. Bogart Mh, Pandian Mr, Jones W. Abnormal Maternal Serum Chorionic Gonadotropin Levels İn Pregnancies With Fetal Chromosome Abnormalities. Prenat Diagn. 1987;7(9):623–30.

35. Macri Jn, Spencer K, Aitken D, Garver K, Buchanan Pd, Muller F, Et Al. Firsttrimester Free Beta (Hcg) Screening For Down Syndrome. Prenat Diagn. 1993;13(7):557–62.

36. Kristensen T, Claus Oxvig Ls, Ole Sand İl, Niels Peter Hundahl Mraller Ll, Sottrup-Jensenll L. Amino Acid Sequence Of Human Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Derived From Cloned Cdna. Biochemistry. 1994;33(6):1592–3.

37. Sun Iyc, Overgaard Mt, Oxvig C, Giudice Lc. Pregnancy-Associated Plasma Protein A Proteolytic Activity İs Associated With The Human Placental Trophoblast Cell Membrane. Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism. 2002 Nov 1;87(11):5235–40.

38. Lin Tm, Galbert Sp, Kiefer D, Spellacy Wn, Gall S. Characterization Of Four Human Pregnancy Associated Plasma Proteins. Am J Obstet Gynecol. 1974;118(2):223–36.

39. Casals E, Aibar C, Maria Martínez J, Borrell A, Soler A, Ojuel J, Et Al. Firsttrimester Biochemical Markers For Down Syndrome. Prenat Diagn. 1999;19:8– 11.

40. Papamichail M, Fasoulakis Z, Daskalakis G, Theodora M, Rodolakis A, Antsaklis P. Importance Of Low Pregnancy Associated Plasma Protein-A (Papp-A) Levels During The First Trimester As A Predicting Factor For Adverse Pregnancy Outcomes: A Prospective Cohort Study Of 2636 Pregnant Women. Cureus. 2022 Nov 8;14(11).

41. Fialova L, Malbohan Im. Pregnancy-Associated Plasma Protein A (Papp-A): Theoretical And Clinical Aspects. Bratisl Lek Listy . 2002;103(6):194–205.

42. Wang F, Chen S, Wang J, Wang Y, Ruan F, Shu H, Et Al. First Trimester Serum Papp-A İs Associated With Placenta Accreta: A Retrospective Study. Arch Gynecol Obstet. 2021 Mar 1;303(3):645–52.

43. Sinosich Mj, Saunders Dm. Potential Role Of Pregnancy-Associated Plasma Protein-A İn Human Reproduction. J Reprod Immunol. 1987;10(1):55–65.

44. Bischof P, Amaudruz M, Weil-Franck C, Baeriswyl Jp, Weil A, Hermann Wl, Et Al. The Disappearance Rate Of Pregnancy-Associated Plasma Protein-A (Papp-A) After The End Of Normal And Abnormal Pregnancies. Arch Gynecol. 1984;236(2):93–8.

45. Duberg S, Bischof P, Schindler Am, Beguin F, Herrmann W, Sizo-Nenko Pl. Tissue And Plasma Concentration Of Pregnancy-Associated Plasma Protein A (Papp-A): Comparison With Other Fetoplacental Pro- Ducts. Brit J Obstet Gynaecol 1982; 89: 352— 357.

46. Pedersen J.F, Sorensen S, Ruge S. Human Placental Lactogen And Pre-Gnancyassociated Plasma Protein A İn First Trimester And Subsequent Fetal Growth. Acta Obstet Gynecol 1995; 74: 505—508

47. Langhoff-Ross J, Wibell L, Gebre-Medhin M, Lindmark G. Pla- Cental Hormones And Maternal Glucose Metabolism. A Study Of Fetal Growth İn Normal Pregnancy. Brit J Obstet Gynaecol 1989; 96: 320— 326.

48. Aitken Da, Mccaw G, Crossley Ja, Berry E, Connor Jm, Spencer K, Et Al. First-Trimester Biochemical Screening For Fetal Chromosome Abnormalities And Neural Tube Defects. Prenat Diagn. 1993;13(8):681–9.

49. Benn Pa. Advances İn Prenatal Screening For Down Syndrome: Iı First Trimester Testing, İntegrated Testing, And Future Directions. Clin Chim Acta. 2002;324(1– 2):1–11.

50. Cuckle Hs, Van Lith Jmm. Appropriate Biochemical Parameters İn Firsttrimester Screening For Down Syndrome. Prenat Diagn. 1999;19:505–12.

51. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides Kh. A Screening Program For Trisomy 21 At 10-14 Weeks Using Fetal Nuchal Translucency, Maternal Serum Free B-Human Chorionic Gonadotropin And Pregnancy-Associated Plasma Protein-A. Ultrasound İn Obstetrics And Gynecology. 1999;13(4):231–7.

52. Nicolaides, K. H., Azar, G., Byrne, D., Mansur, C., & Marks, K. (1992). Fetal Nuchal Translucency: Ultrasound Screening For Chromosomal Defects İn First Trimester Of Pregnancy. British Medical Journal, 304(6831), 867-869.

53. 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 Nuchaltranslucency Thickness At 10–14 Weeks Of Gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group Lancet. 1998;352(9125):343–6.

54. Schmidt W, Kurjak A. Color Doppler Sonography İn Gynecology And Obstetrics. Thieme 2005; P: 116-22

55. Napolitano, R., Et Al., Uterine Artery Doppler Screening For Pre-Eclampsia: Comparison Of The Lower, Mean And Higher First-Trimester Pulsatility İndices. Ultrasound İn Obstetrics & Gynecology, 2011. 37(5): P. 534-537.

56. Khalil, A. And K. Nicolaides, How To Record Uterine Artery Doppler İn The First Trimester. Ultrasound İn Obstetrics & Gynecology, 2013.

57. Pedroso, M.A., Et Al., Uterine Artery Doppler İn Screening For Preeclampsia And Fetal Growth Restriction. Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetricia, 2018. 40: P. 287-293.

58. Steel Sa, Pearce Jm, Mcparland P, Chamberlain Gv. Early Doppler Ultrasound Screening İn Prediction Of Hypertensive Disorders Of Pregnancy. Lancet. 1990 Jun 30; 335(8705): 1548-51.

59. Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved Prediction Of Preeclampsia By Two-Stage Screening Of Uterine Arteries Using The Early Diastolic Notch And Color Doppler İmaging. Obstet Gynecol. 1993 Jul; 82(1): 78-83.

60. Khedagi, A.M. And N.A. Bello, Hypertensive Disorders Of Pregnancy. Cardiol Clin, 2021. 39(1): P. 77-90.

61. Wisner, K., Gestational Hypertension And Preeclampsia. Mcn: The American Journal Of Maternal/Child Nursing, 2019. 44(3): P. 170.

62. Chandrasekaran, S., M.L. Badell, And D.J. Jamieson, Management Of Chronic Hypertension During Pregnancy. Jama, 2022. 327(17): P. 1700- 1701.

63. Cameron Na, Everitt Ik, Lee Ka, Yee Lm, Khan Ss. Chronic Hypertension İn Pregnancy: A Lens Into Cardiovascular Disease Risk And Prevention. Hypertens Dallas Tex 1979. Haziran 2023;80(6):1162-70

64. Wup,Greenm,Myersje.Hypertensivedisordersofpregnancy.Bmj.30haziran 2023;381:E071653.

65. Saudan P, Brown Ma, Buddle Ml, Jones M. Does Gestational Hypertension Become Pre-Eclampsia? Br J Obstet Gynaecol. Kasım 1998;105(11):1177-84.
66. Eiland, E., C. Nzerue, And M. Faulkner, Preeclampsia 2012. Journal Of Pregnancy, 2012. 2012: P. 586578.

67. Young, B.C., R.J. Levine, And S.A. Karumanchi, Pathogenesis Of Preeclampsia. Annual Review Of Pathology: Mechanisms Of Disease, 2010. 5: P. 173-192.

68. Wagner, L.K., Diagnosis And Management Of Preeclampsia. American Family Physician, 2004. 70(12): P. 2317-2324.
69. Overton, E., Tobes, D., & Lee, A. (2022). Preeclampsia Diagnosis And Management. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology, 36(1), 107-121.
70. Tanner, M.S., Et Al., The Evolution Of The Diagnostic Criteria Of Preeclampsia-Eclampsia. American Journal Of Obstetrics And Gynecology, 2022. 226(2, Supplement): P. S835-S843.
71. Roberts, J.M., Et Al., Subtypes Of Preeclampsia: Recognition And Determining Clinical Usefulness. Hypertension, 2021. 77(5): P. 1430-1441.
72. Von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino Jm, Broughton Pipkin F, Côté Am, Et Al. Prediction Of Adverse Maternal Outcomes İn Pre-Eclampsia: Development And Validation Of The Fullpıers Model. Lancet. 2011;377(9761):219-27.

73. Podymow T, August P. Postpartum Course Of Gestational Hypertension And Preeclampsia. Hypertens Pregnancy. 2010;29(3):294-300.
74. Sibai, B.M., Diagnosis, Prevention, And Management Of Eclampsia. Obstetrics & Gynecology, 2005. 105(2): P. 402-410
75. Cooray, S.D., Et Al., Characterization Of Symptoms Immediately Preceding Eclampsia. Obstetrics & Gynecology, 2011. 118(5): P. 995-999.

76. Hastie, R., Et Al., Predictive Value Of The Signs And Symptoms Preceding
Eclampsia: A Systematic Review. Obstetrics & Gynecology, 2019.
134(4): P. 677-684.
77. Fishel Bartal, M. And B.M. Sibai, Eclampsia İn The 21st Century. American Journal Of Obstetrics And Gynecology, 2022. 226(2, Supplement): P.
S1237-S1253.
78. Karumanchi, S.A. And M.D. Lindheimer, Advances İn The Understanding
Of Eclampsia. Current Hypertension Reports, 2008. 10(4): P. 305-312.
79. Kady S, Gardosi J. Perinatal Mortality And Fetal Growth Restriction. Best Pract Res Clin Obstet Gyneacol 2004;18:397-410
80. Fanaroff Aa. Neonatal Perinatal Medicine. Sixth Edition Chapter 12. 1997; Page 203- 237.
81. Frøen, J.F., Et Al., Restricted Fetal Growth İn Sudden İntrauterine Unexplained Death. Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica, 2004. 83(9): P. 801-807.
82. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction - Part 1. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016; 29: 3977-3987.
83. Cox P, Marton T. Pathological Assessment Of İntrauterine Growth Restriction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009; 23: 751-764.
84. Simhan Hn. Practice Bulletin No. 171: Management Of Preterm Labor. Obstetrics And Gynecology [Internet]. 2016 Oct 1 [Cited 2023 Mar 3];128(4):E155–64.
85. Fuchs Ib, Henrich W, Osthues K, Dudenhausen Jw. Sonographic Cervical Length İn Singleton Pregnancies With İntact Membranes Presenting With Threatened Preterm Labor. Ultrasound İn Obstetrics And Gynecology. 2004 Oct;24(5):554–7.
86. Preterm Birth [Internet]. [Cited 2025 Apr 26]. Available From: Https://Www.Who.İnt/News-Room/Fact-Sheets/Detail/Preterm-Birth

87. Goldenberg R, Culhane J, Iams J, Lancet Rrt, 2008 Undefined. Epidemiology And Causes Of Preterm Birth. Elsevier [Internet]. [Cited 2023 Mar 12]

88. Goldenberg Rl, Iams Jd, Mercer Bm, Meis Pj, Moawad Ah, Copper Rl, Et Al. The Preterm Prediction Study: The Value Of New Vs Standard Risk Factors İn Predicting Early And All Spontaneous Preterm Births. Am J Public Health. 1998;88(2):233–8.

89. Perri T, Chen R, Yoeli R, Merlob P, Orvieto R, Shalev Y, Et Al. Clinical Assisted Reproduction: Are Singleton Assisted Reproductive Technology Pregnancies At Risk Of Prematurity? Springert Perri, R Chen, R Yoeli, P Merlob, R Orvieto, Y Shalev, Z Ben- Rafael, I Bar-Havajournal Of Assisted Reproduction And Genetics, 2001

90. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk Factors For Spontaneous Preterm Delivery. International Journal Of Gynecology & Obstetrics [Internet]. 2020 Jul 1 [Cited 2023 Mar 4];150(1):17–23.

91. Liu Y, Chen H, Tang K, İnfect Ygj, 2020 Undefined. Clinical Manifestations And Outcome Of Sars-Cov-2 İnfection During Pregnancy. Nsprevuca.Sk

92. Di Cianni, G.; Miccoli, R.; Volpe, L.; Lencioni, C.; Del Prato, S. Intermediate Metabolism İn Normal Pregnancy And İn Gestational Diabetes. Diabetes Metab. Res. Rev. 2003, 19, 259–270.

93. Phelps, R.L.; Metzger, B.E.; Freinkel, N. Carbohydrate Metabolism İn Pregnancy: Xvıı. Diurnal Profiles Of Plasma Glucose, İnsulin, Free Fatty Acids, Triglycerides, Cholesterol, And İndividual Amino Acids İn Late Normal Pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 1981, 140, 730–736.

94. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. Ankara: Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği; 2022

95. Gestasyonel Diabetes Mellitus: T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü; [Available From: Https://Hsgm.Saglik.Gov.Tr/Tr/Diyabet/Gebelik- Diyabeti.Html.

96. Metzger Be, Lowe Lp, Dyer Ar, Et Al. Hyperglycemia And Adverse Pregnancy Outcomes. N Engl J Med. 2008;358(19):1991–2002.

97. Catalano Pm, Shankar K. Obesity And Pregnancy: Mechanisms Of Short Term And Long Term Adverse Consequences For Mother And Child. Bmj. 2017;356:J1.

98. Iliodromiti S, Sassarini J, Kelsey Tw, Lindsay Rs, Nelson Sm. Prediction Of Gestational Diabetes Mellitus: Examining The Potential Of Circulating Placental Biomarkers At 11–13 Weeks' Gestation. Diabetes Care. 2016;39(1):56–62.

99. Sweeting An, Wong J, Appelblom H, Ross Gp, Kouru H, Williams Pf, Et Al. A Novel Early Pregnancy Risk Prediction Model For Gestational Diabetes Mellitus. Diabetologia. 2019;62(2):238–246.

100. Powe Ce, Hivert Mf, Udler Ms. Defining Heterogeneity Among Women With Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes. 2020;69(10):2064–2074.

101. Melnykbm,Feinsteinnf,Alpert-Gillisl,Fairbankse,Creanhf,Sinkinra, Et Al. Reducing Premature İnfants' Length Of Stay And İmproving Parents' Mental Health Outcomes With The Creating Opportunities For Parent Empowerment (Cope) Neonatal Intensive Care Unit Program: A Randomized, Controlled Trial. Pediatrics. 2006 Nov;118(5).

102. Allen U, Lee Ford-Jones Me. Nosocomial İnfections İn The Pediatric Patient: An Update. Am J Infect Control. 1990;18(3):176–93.

103. Als H. Developmental Care İn The Newborn İntensive Care Unit. Curr Opin Pediatr . 1998;10:134–42.

104. Dong Y, Speer Cp. Late-Onset Neonatal Sepsis: Recent Developments. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015;100(3):F257–F263.

105. Gagnon, A., Wilson, R. D., Audibert, F., Et Al. (2013). Maternal Obesity And The Risk Of Low Papp-A: Mechanisms And İmplications. Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 26(12), 1240–1246.

106. Papageorghiou, A. T., Yu, C. K., Nicolaides, K. H. (2012). The Role Of Uterine Artery Doppler İn Predicting Adverse Pregnancy Outcome. Prenatal Diagnosis, 22(6), 460–465.

107. Harrington, K., Fayyad, A., & Campbell, S. (1999). Uterine And Placental Doppler Studies İn Normal And Complicated Pregnancies. Ultrasound İn Obstetrics And Gynecology, 13(6), 442–452.
108. Cuckle, H. S., Sehmi, I., Jones, R., & Wald, N. J. (2003). Maternal Serum Free B-Hcg And Papp-A İn Early Pregnancy And The Prediction Of Pre-Eclampsia. Prenatal Diagnosis, 23(10), 877–881.