



Dörtlü test yapılan hastaların perinatal sonuçlarının değerlendirilmesi

Mehmet Mete Kırlangıç , Gökhan Açmaz , Erdem Şahin , Yusuf Madendağ ,
Fatma Özdemir , İptisam İpek Müderris 

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kayseri

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, dörtlü test sırasında değerlendirilen maternal serum alfa fetoprotein (AFP), insan koryonik gonadotropini (hCG), unkonjuge estriol (uE3) ve inhibin-A (INH-A) serum biyokimyasal belirteçleri ile olumsuz perinatal sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmada Ocak 2018 – Ocak 2019 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde dörtlü tarama testi yaptıran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 485 gebenin sonuçları analiz edildi. Çalışmanın primer sonucu olumsuz perinatal sonuçların gelişmesi olarak belirlendi. Olumsuz perinatal sonuçlar gestasyonel diyabet (GDM), gestasyonel hipertansiyon (GHT), preeklampsi, intrauterin gelişim geriliği (IUGR), preterm doğum, erken membran rüptürü (EMR), oligohidroamniyoz, polihidroamniyoz, HELLP sendromu, gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİK) olarak tanımlandı.

Bulgular: Çalışmaya, dahil edilme kriterlerini karşılayan 485 gebe çalışmaya dahil edildi. AFP'nin MoM \geq 2 olması ile GHT, EMR, preterm doğum, IUGR gelişimi arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla p=0.017, p=0.033, p=0.037, p=0.038). GHT riskinde 5.1 kat, preterm doğum riskinde 3.2 kat, IUGR gelişme riskinde 3.8 kat artış olduğu görüldü. hCG'nin MoM \geq 2 olması ile GHT gelişme riski arasında anlamlı ilişki bulundu (p=0.024); bu değer üstünde GHT gelişme riskinde 3.8 kat artış olduğu tespit edildi. INH-A'nın MoM \geq 2 olması ile GHT, HELLP sendromu gelişimi açısından anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla p=0.009, p=0.005). Bu gebelerde HELLP sendromu gelişme riskinde 31 kat, GHT riskinde 9.4 kat artış tespit edildi. uE3 MoM değeri \leq 0.5 olanlarda preeklampsi ve HELLP sendromu gelişiminde anlamlı ilişki olduğu görüldü (sırasıyla p=0.033, p=0.049). Ek olarak GDM, GİK, polihidroamniyoz ve oligohidroamniyoz ile AFP MoM, beta-hCG MoM, uE3 MoM ve INH-A MoM değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda AFP, hCG, uE3, INH-A seviyelerindeki değişim ile kötü perinatal sonuçlar arasında ilişki bulunduğu görülmüştür.

Anahtar sözcükler: AFP, dörtlü test, hCG, inhibin-A, perinatal sonuç, uE3.

Abstract: The assessment of the perinatal outcomes of the patients who underwent quad screening test

Objective: The aim of this study is to assess the correlation between the poor perinatal outcomes and the serum biochemical markers such as maternal serum alpha fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin (hCG), unconjugated estriol (uE3) and inhibin-A (INH-A) checked during the quad screening test.

Methods: In this retrospective study, the results of 485 pregnant women who underwent quad screening test in the Outpatient Clinic of Gynecology and Obstetrics of Faculty of Medicine at Erciyes University, Kayseri, Turkey between January 2018 and January 2019 and met the inclusion criteria were analyzed. The primary result of the study was established as the development of poor perinatal outcomes. The poor perinatal outcomes were defined as gestational diabetes (GDM), gestational hypertension (GHT), preeclampsia, intrauterine growth restriction (IUGR), preterm labor, premature rupture of membranes (PRM), oligohydramnios, polyhydramnios, HELLP syndrome, and intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP).

Results: A total of 485 pregnant women, who met the inclusion criteria, were included in the study. A significant correlation was found between AFP MoM \geq 2 and GHT, PRM, preterm labor, and the development of IUGR (p=0.017, p=0.033, p=0.037, and p=0.038, respectively). It was seen that the risk increased 5.1 times for GHT, 3.2 times for preterm labor, and 3.8 times for the development of IUGR. There was a significant correlation between hCG MoM \geq 2 and the risk of GHT development (p=0.024); however, the risk of GHT development increased for 3.8 times above this value. A significant correlation was found between INH-A being MoM \geq 2 and the development of GHT and HELLP syndrome (p=0.009 and p=0.005, respectively). In these pregnant women, the risk increased 31 times for the development of HELLP syndrome, and 9.4 times for GHT. In the cases with uE3 MoM \leq 0.5, there was a significant correlation for the development of preeclampsia and HELLP syndrome (p=0.033 and p=0.049, respectively). On the other hand, there was no significant correlation between GDM, ICP, polyhydramnios, and oligohydramnios and AFP MoM, beta-hCG MoM, uE3 MoM and INH-A MoM values.

Conclusion: In our study, we found correlation between poor perinatal outcomes and the changes in AFP, hCG, uE3 and INH-A levels.

Keywords: AFP, quad screening test, hCG, inhibin-A, perinatal outcome, uE3.

Yazışma adresi: Dr. Yusuf Madendağ, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kayseri.

e-posta: yusufmadendag@gmail.com / **Geliş tarihi:** 29 Şubat 2020; **Kabul tarihi:** 8 Nisan 2020

Bu yazının atf künyesi: Kırlangıç MM, Açmaz G, Şahin E, Madendağ Y, Özdemir F, Müderris İİ. The assessment of the perinatal outcomes of the patients who underwent quad screening test. Perinatal Journal 2020;28(1):28-35. doi:10.2399/prn.20.0281007

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20200281007

ORCID ID: M. M. Kırlangıç 0000-0002-9750-1594; G. Açmaz 0000-0002-4215-3676; E. Şahin 0000-0001-9492-6223;

Y. Madendağ 0000-0002-7622-2991; F. Özdemir 0000-0003-1626-3609; İ. İ. Müderris 0000-0002-9288-889X

Giriş

Günümüzde prenatal tanının amacı fetüsteki genetik hastalıkların ve doğumsal anomalilerin doğum öncesi dönemde tespit edilmesidir. Tanı için yapılan genetik testler kromozom düzeyinde değerlendirmedeki sitogenetik testleri ve DNA düzeyindeki mutasyon analizlerini değerlendiren moleküler testleri içermektedir. Prenatal tanı sayesinde riskli gebeliklere intrauterin tanı konulması mümkün olmakta ve aynı zamanda eğer varsa hastalığın doğum öncesinde tedavisine başlanmasına ve doğum sonrası gerekli önlemlerin alınıp tedavi düzenlenmesine olanak vermektedir.

Maternal serum alfa fetoprotein (AFP), insan koryonik gonadotropini (hCG), unkonjuge estriol (uE3) ve inhibin-A (INH-A) serum biyokimyasal belirteçleri; ikinci trimesterde trizomi 21, trizomi 18 ve trizomi 13 gibi anöploidilerin ve nöral tüp defektleri gibi konjenital anomalilerin taranmasında kullanılmaktadır.^[1-3] Pozitif prenatal tarama testlerinin anöploidi, karın ön duvarı defektleri ve nöral tüp defekti gibi konjenital anomalilerle ilişkisi net olarak gösterilmiştir.^[4-6] Ek olarak bazı çalışmalarda anöploidi ve konjenital anomalisi bulunmayan fetüslerde bu serum biyokimyasal belirteçlerinin olumsuz perinatal sonuçlar ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.^[4,6,7]

Mevcut çalışmada anöploidi ve konjenital anomali bulunmayan fetüslerde ikinci trimester serum belirteçlerinin belirlenmiş eşik değer aralıklarının dışında olması ile olumsuz perinatal sonuçlar arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntem

Bu retrospektif çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, Erciyes Üniversitesi Etik kurulu onayı (2019/632) ile Helsinki Bildirgesine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmada Ocak 2018 – Ocak 2019 tarihleri arasında gebe polikliniğinde dörtlü tarama testi yaptıran 889 gebenin sonuçları analiz edilmiştir. Çoğul gebelikler, takip sırasında kromozomal anomali, nöral tüp defekti (NTD) ve karın ön duvar defekti gibi konjenital anomali saptanan gebeler, takip sırasında 24 haftanın altında abortus gelişen gebeler ve doğum bilgilerine ulaşılamayan gebeler çalışma dışında bırakıldı. Final analizi sonrası çalışmaya dörtlü testini kliniğimizde yaptıran, antenatal takiplerini ve doğumunu kliniği-

mizde yapan ve doğum bilgilerine ulaşılabilen 485 gebe çalışmaya dâhil edildi.

Hastaların demografik bilgileri, hastanın yaşı, gravidası, paritesi, erken gebelik kaybı, yaşayan çocuk sayısı, dörtlü testin yapıldığı gestasyonel yaşı, vücut ağırlığı, dörtlü tarama testindeki AFP, hCG, uE3, INH-A MoM düzeyleri, doğum haftası, doğum şekli, varsa sezaryen nedeni, doğum kilosu, 1. ve 5. dakikadaki Apgar skoru, doğumda kordon kanından alınan kan gazı değerleri kayıtlardan elde edildi. Gestasyonel yaş hastanın son adet tarihinin ilk günü alınarak hesaplandı, son adet tarihini bilmeyen hastalar için de öncelikli olarak erken dönem ultrasonografi sonuçları ile korelasyon yapıldı. Erken dönem ultrasonografi sonucu olmayanlar için de testin yapıldığı zamandaki bipariyetal çap (BPD) esas olarak alındı.

Tüm maternal belirteçler solid-faz kompetitif immünassay yöntemi ile değerlendirilmiştir. Kan örnekleri antekübital ven yoluyla 15–20. gebelik haftaları arasında alınmıştır. Kan örnekleri 20–30 dakika pıhtılaşması için oda sıcaklığında tutulup ardından 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilip işleme alınmışlardır. AFP değerleri IU (uluslararası birim)/ml, hCG değerleri mIU/ml, uE3 değerleri ng/ml, INH-A değerleri pg/ml olarak raporlandı. Değerler hastaların vücut ağırlığına göre uyarlandı. Elde edilen sonuçlar lisanslı SsdwLab 5 programı (SBP SOFT, Girona, İspanya) kullanılarak analiz edilmiş ve gebelik haftalarına göre daha önceden belirlenen MoM değeri ve yaş risk değeri, trizomi 21 risk değeri ve trizomi 13-18 risk değeri rapor edilmiştir. Test hesabı için hastanın yaşı, kilosu, sigara kullanımı, diyabet ve daha önceden anomalili çocuk öyküsü, IVF gebelik, örnek alınma tarihi, ultrason tarihi kullanılarak risk hesaplanmıştır.

Çalışmanın primer sonucu olumsuz perinatal sonuçların gelişmesi olarak belirlendi. Olumsuz perinatal sonuçlar gestasyonel diyabet (GDM), gestasyonel hipertansiyon (GHT), preeklampsi, intrauterin gelişim geriliği (IUGR), preterm doğum, erken membran rüptürü (EMR), oligohidroamniyoz, polihidroamniyoz, HELLP sendromu, gebeliğin intrahepatik kolestazi (GİK) olarak tanımlandı. Yapılan 50 g OGTT den sonra 1. saatte glikoz seviyesi >180 olanlar GDM olarak kabul edildi. Glikoz ölçüm sonucu >140 mg/dl olan hastalara 100 g OGTT ile 3 saatlik tanı testi yapıldı. 100 gram OGTT değerlerinin (açlık \geq 95 mg/dl, 1. saat \geq 180 mg/dl, 2. saat \geq 155 mg/dl, 3. saat \geq 140 mg/dl) 2 veya daha fazlasının

yüksek çıkması GDM olarak kabul edildi.^[8] GHT, proteinüri olmadan 6 saat aryla ölçülen iki kan basıncı değerinin >140/90 mmHg olması olarak tanımlandı.^[9] Preeklampsi, önceden normotansif olan kadında, 20. gebelik haftası sonrası yeni başlayan hipertansiyona (en az 4 saat ara ile 2 kez sistolik kan basıncının \geq 140 mmHg veya diastolik kan basıncı \geq 90 mmHg olması, birkaç dakika ara ile 2 kez sistolik kan basıncı \geq 160 mmHg veya diastolik kan basıncı \geq 110 mmHg) eşlik eden proteinüri (24 saatlik idrarda \geq 0.3 g proteinüri, kantitatif ölçüm mümkün değilse spot idrarda 2+ ve üzeri proteinüri) veya hedef organ disfonksiyonu (platelet sayısı <100.000/mm³, serum kreatinin >1.1 mg/dl veya başka renal hastalık olmadan serum kreatininin iki katına çıkması, karaciğer transaminazlarının normal konsantrasyonlarının en az 2 katına çıkması, pulmoner ödem, sebral semptomlar) olarak kabul edildi.^[9] Amniyon zarlarının yırtılmasının 37. haftadan önce olması durumunda EMR olarak kabul edildi. Preterm doğum, 37. haftadan önce uterin kontraksiyonlara eşlik eden servikal dilatasyon ve efasmanla doğumun gerçekleşmesi olarak tanımlandı. Ultrasonografi ile ölçülen tahmini fetal ağırlığın (TFA) esas alındığı büyüme eğrilerine göre 10. persentilin altında olup konstitüsyonel olanların dışlandığı ve 3 haftalık izlem süresince büyüme eğrisinden progresif sapma gösteren, eşlik eden oligohidroamniyoz ve patolojik fetal Doppler bulguları olan gebelikler IUGR olarak tanımlandı.^[10] Amniyon sıvı indeksinin \leq 5 cm olması oligohidroamniyoz, \geq 25 mm olması polihidroamniyoz olarak kabul edildi.^[11] GİK, gebeliğin 3. trimesterinde başlayan kaşıntı nedeniyle, karaciğer enzim seviyesinde veya safra asit seviyelerinde yükselme olarak tanımlandı.^[12] Mississippi kriterleri kullanılarak HELLP sendromu tanısı konuldu. AST ya da ALT \geq 70 IU/l, LDH \geq 600 IU/l, trombosit sayısı 100–150 bin/dl bulgularının gözlenmesi HELLP sendromu olarak kabul edildi.^[13] Literatürde yer alan kesme değerleri esas alınarak AFP MoM değeri \geq 2, beta-hCG MoM değeri \geq 2, INH-A MoM değeri \geq 2 ve uE3 MoM değeri \leq 0.5 olan hastalar belirlendi ve bu hastalar ile gebelik komplikasyonları (GDM, GHT, preeklampsi, IUGR, preterm doğum, EMR, oligohidroamniyoz, polihidroamniyoz, HELLP sendromu, GİK) arasında korelasyon varlığı araştırıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizde verilerin normalliliğinin test edilmesinde histogram ve q-q plot grafikleri ile Shapiro-Wilk

testi uygulandı. Varyansların homojenliğini kontrol etmek için Levene test istatistiği kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri ile gösterildi. Gruplar arasında ortalama açısından farklılıklar sürekli değişkenler için t-testi ve Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için Pearson ki-kare testi ile incelendi. AFP MoM, HCG MoM, INH-A MoM ve uE3 MoM değişkenlerinin diğer değişkenler açısından risk oluşturan değerleri karşılaştırıldı. Riskin kaç kat olduğu olasılık oranları ve güven aralıkları ile verildi. İstatistiksel analizlerin tümü TURCOSA Analitik (<https://turcosa.com.tr/>; Turkosa Analitik, Kayseri) istatistiksel programında yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için p değeri 0.05 olarak belirlendi.

Bulgular

Final analizi sonrasında dâhil edilme kriterlerini karşılayan 485 gebe çalışmaya alındı. Gebelerin demografik özellikleri **Tablo 1**'de sunulmuştur. Maternal serum düzeltilmiş AFP MoM, hCG MoM, uE3 MoM ve INH-A MoM değerlerinin ortalamaları **Tablo 2**'de gösterilmiştir. Çalışmadaki 485 gebenin olumsuz perinatal sonuçlarını dağılımı **Şekil 1**'de sunulmuştur. Çalışmadaki 485 gebenin 161'i (%34) normal doğum yaparken 324'ü (%66) sezaryen (C/S) ile doğum yapmıştır. Gebelerin 30'unda (%6) GDM, 19'unda (%3.9) GHT, 46'sında (%9.4) EMR, 35'inde (%7.2) preterm doğum, 27'sinde (%5.5) IUGR, 19'unda (%3.9) preeklampsi, 18'inde (%3.7) polihidroamniyoz, 17'sinde (%3.5) oligohidroamniyoz, 2'sinde (%0.4) kolestaz, 5'inde (%1) HELLP sendromu tespit edildi.

Olumsuz perinatal sonuçlar ile biyokimyasal belirteçler arasındaki ilişki ve olumsuz perinatal sonuçlardaki risk artış değerleri **Tablo 3** ve **4**'de gösterilmiştir. GDM, GİK, polihidroamniyoz ve oligohidroamniyoz ile AFP MoM, hCG MoM, uE3 MoM ve INH-A MoM değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

AFP MoM düzeyinin \geq 2 olması ile GHT, EMR, preterm doğum, IUGR gelişimi arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla p=0.017, p=0.033, p=0.037, p=0.038). AFP MoM düzeyinin \geq 2 olması durumunda GHT riskinde 5.1 kat (OR 1.578–16.713; p=0.010), preterm doğum riskinde 3.2 kat (OR 1.147–9.166; p=0.027), IUGR gelişme riskinde 3.8 (OR 1.203–12.059; p=0.023) ve EMR riskinde 2.9 kat (OR 1.139–7.825; p=0.026) artış saptandı.

Tablo 1. Gebelerin demografik özellikleri.

	Ortalama	SS	Minimum	Maksimum
Yaş	30.08	6.409	17	46
Kilo (kg)	70.37	14.792	36	160
Gebelik haftası	16.49	1.084	15	20
Gravida	3.04	1.54	1	10
Parite	1.50	1.17	0	7
Abort sayısı	0.53	0.94	0	6
Yaşayan sayısı	1.41	1.09	0	6
Doğum haftası	38.03	2.06	24	42
Doğum ağırlığı (g)	3162	578	536	4530
1. dakika Apgar	7.93	0.478	3	8
5. dakika Apgar	9.95	0.433	6	10
Kord kan gazı (mmHg)	7.33	0.074	6.90	7.49

SS: Standart sapma.

hCG MoM düzeyinin ≥ 2 olması ile sadece GHT gelişme riski arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0.024$). hCG MoM düzeyinin ≥ 2 olması durumunda GHT gelişme riskinde 3.8 kat (OR 1.303–11.104; $p=0.020$) artış olduğu tespit edildi. Çalışmamızda benzer şekilde düşük hCG MoM değerleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasında ilişki saptamadık.

INH-A MoM düzeyinin ≥ 2 olması ile GHT, HELLP sendromu gelişimi açısından anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $p=0.009$, $p=0.005$). Bu gebelerde HELLP sendromu gelişme riskinde 31 kat (OR 4.667–206.813; $p<0.001$), GHT riskinde 9.4 kat (OR 2.331–38.215; $p=0.002$) artış tespit edildi.

uE3 MoM değeri ≤ 0.5 olanlarda preeklampsi ve HELLP sendromu gelişiminde anlamlı ilişki olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.030$, $p=0.050$).

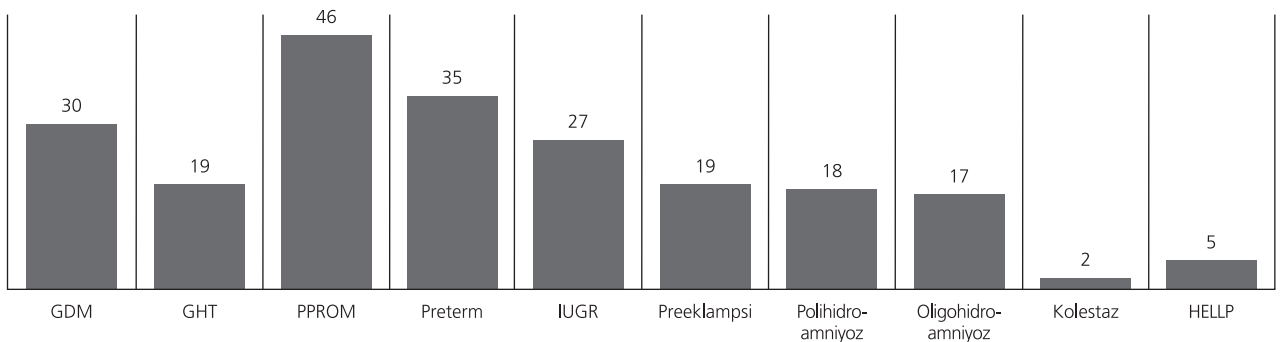
Tablo 2. Maternal serum düzeltilmiş hCG, uE3, AFP, INH-A MoM değerleri.

	Ortalama	SS	Minimum	Maksimum
AFP MoM	1.22	0.62	0.30	7.54
hCG MoM	1.12	0.74	0.14	7.71
uE3 MoM	0.67	0.25	0.10	1.95
INH-A MoM	0.74	0.45	0.19	3.79

SS: Standart sapma.

Tartışma

Maternal AFP, hCG, uE3 ve INH-A serum biyokimyasal belirteçleri anöplodilerin ve konjenital anomalilerin taramasında kullanılan önemli parametreler olup seviyelerindeki değişim gebeliğin prognozu hakkında bilgi vermektedir. Mevcut çalışmada anöplodi ve konje-

**Şekil 1.** Perinatal komplikasyonların dağılımı.

Tablo 3. Olumsuz perinatal sonuçlar ile biyokimyasal belirteçler arasındaki ilişki.

Perinatal komplikasyonlar	AFP MoM			hCG MoM			uE3 MoM			INH-A MoM		
	<2 MoM	≥2 MoM	p	<2 MoM	≥2 MoM	p	>0.5 MoM	≤0.5 MoM	p	<2 MoM	≥2 MoM	p
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
GDM	29 (6.0)	1 (0.2)	0.490	28 (5.8)	2 (0.4)	0.459	16 (3.3)	14 (2.9)	0.138	29 (6.2)	0 (0.0)	0.470
GHT	15 (3.1)	4 (0.8)	0.017	14 (2.9)	5 (1.0)	0.020	12 (2.5)	7 (1.4)	0.810	16 (3.3)	3 (0.6)	0.010
Preeklampsi	18 (3.9)	1 (0.2)	0.714	17 (3.5)	2 (0.4)	0.540	8 (1.6)	11 (2.3)	0.030	17 (3.5)	1 (0.2)	0.370
IUGR	23 (4.7)	4 (0.8)	0.038	20 (4.1)	4 (0.8)	0.170	14 (4.9)	10 (6.0)	0.430	21 (4.5)	3 (0.6)	0.180
EMR	40 (8.2)	6 (1.2)	0.033	39 (8.0)	7 (1.4)	0.120	29 (9.1)	17 (3.5)	0.400	46 (9.6)	0 (0.0)	0.300
Preterm doğum	30 (6.2)	5 (1.0)	0.037	31 (6.4)	4 (0.8)	0.410	24 (4.9)	11 (2.3)	0.440	35 (7.3)	0 (0.0)	0.400
Oligohidramniyoz	16 (3.3)	1 (0.2)	0.629	15 (3.1)	2 (0.4)	0.510	12 (2.5)	5 (1.0)	0.670	17 (3.5)	0 (0.0)	0.650
Polihidramniyoz	18 (3.7)	0 (0.0)	0.350	16 (3.3)	2 (0.4)	0.511	11 (2.3)	7 (1.4)	0.671	18 (3.7)	0 (0.0)	0.629
GLK	2 (0.4)	0 (0.0)	0.892	2 (0.4)	0 (0.0)	0.820	2 (0.4)	0 (0.0)	0.430	2 (0.4)	0 (0.0)	0.950
HELLP sendromu	0 (0.0)	5 (1.0)	0.750	3 (0.6)	2 (0.4)	0.070	1 (0.2)	4 (0.8)	0.050	3 (0.6)	2 (0.4)	0.010

Değerler n (%) olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri koyu yazılmıştır. **EMR:** Erken membran rüptürü; **GDM:** Gestasyonel diyabet; **GHT:** Gestasyonel hipertansiyon; **GLK:** Gebeliğin intrahepatik kolestazi; **IUGR:** İntrauterin gelişim geriliği.

nital anomali bulunmayan fetüslerde ikinci trimester serum belirteçlerinin belirlenmiş *cut-off* değer aralıklarının dışında olması ile olumsuz perinatal sonuçlar arasındaki ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamızın sonuçları, ikinci trimester tarama testinde değerlendirilen serum belirteçlerinin, anöploidi ve konjenital anomalileri ve beraberinde yüksek riskli gebelikleri saptamada kullanılabileceğini göstermiştir. Çalışmamızda AFP, hCG, uE3, INH-A seviyeleri ile kötü perinatal sonuçlar arasında ilişki bulunduğu görülmüştür.

Literatüre bakıldığında ikinci trimester belirteçlerinin artmış maternal serum AFP, hCG, INH-A ve azal-

mış uE3 düzeylerinin anöploidi veya nöral tüp defekti olmayan normal fetüslerde gebeliğin ilerleyen zamanlarında kötü obstetrik sonuçlarla karşılaşılabilirliğini gösteren yayınlar bulunmaktadır.^[14] AFP, 69 kilo Dalton ağırlığında onko-fetal glikoproteindir. Gebeliğin ikinci ayından itibaren sekonder yolk kesesi tarafından, 3. ayından sonra da fetal karaciğer ve gastrointestinal sistemde üretilir.^[15] Fetal kromozomal anormallikleri, yapısal anormallikler (NTD, abdominal duvar defekti vb.), koryoanjoma gibi plasenta anormallikleri, koryokarsinom veya over patolojisi gibi maternal durumu olmayan gebeliklerde AFP'nin >2.5 MoM olduğu durumlar açıklan-

Tablo 4. Olumsuz perinatal sonuçlardaki risk artış değerleri.

Perinatal komplikasyonlar	AFP MoM ≥2 MoM		beta-hCG MoM ≥2 MoM		uE3 MoM ≤0.5 MoM		INH-A MoM ≥2 MoM	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
GDM								
GHT	5.136 (1.578–16.713)	0.010	3.804 (1.303–11.104)	0.020			9.437 (2.331–38.215)	0.002
Preeklampsi					0.362 (0.143–0.919)	0.030		
IUGR	3.809 (1.203–12.059)	0.023						
EMR	2.986 (1.139–7.825)	0.026						
Preterm doğum	3.242 (1.147–9.166)	0.027						
Oligohidramniyoz								
Polihidramniyoz								
Kolestaz								
HELLP sendromu			6.775 (1.102–41.666)	0.039			31.067 (4.667–206.813)	<0.001

İstatistiksel olarak anlamlı p değerleri koyu yazılmıştır. **EMR:** Erken membran rüptürü; **GA:** Güven aralığı; **GDM:** Gestasyonel diyabet; **GHT:** Gestasyonel hipertansiyon; **IUGR:** İntrauterin gelişim geriliği; **OR:** Olasılık oranı.

namayan AFP yüksekliği olarak kabul edilmektedir. Bu yüksekliğin sebebi anlaşılammakla birlikte koryonik vil-lüslerde veya plasental vasküler yapılar da patoloji olduğu düşünölmektedir.^[16] Çalışmamızda AFP MoM düzeyinin ≥ 2 olması ile GHT, EMR, preterm doğum, IUGR gelişimi arasında anlamlı ilişki saptamış olup, GHT riskinde 5.1 kat, preterm doğum riskinde 3.2 kat IUGR gelişme riskinde 3 kat ve EMR riskinde 2.9 kat artış saptadık. Çalışmamızın sonuçları literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Crandall ve ark.'nın çalışmasında AFP MoM düzeyinin ≥ 2 olması ile GHT, EMR, preterm eylem, IUGR gelişimi açısından anlamlı ilişki bulunmuş olup MoM düzeyi 2.5–2.9 iken kötü perinatal sonuç alınma olasılığı %19 verilmiş, >5 MoM iken bu oranın %70'lere çıkmakta olduğunu bildirilmiştir.^[17] Başka bir çalışmada artmış AFP MoM düzeyleri ile GHT görülme oranının anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu ve riski 4 kat artırdığı rapor edilmiştir.^[3]

Çalışmamızda hCG MoM düzeyinin ≥ 2 olması ile sadece GHT gelişme riski arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup hCG MoM düzeyinin ≥ 2 olmasıyla GHT gelişme riskinde 3.8 kat artış olduğu tespit edilmiştir. Gündüz ve ark. çalışmalarında benzer şekilde artmış beta-hCG seviyeleri (≥ 2 MoM) ile gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve izole fetal büyüme kısıtlılığı gelişimi arasında anlamlı ilişki saptamış olup ve gebeliğin indüklediği hipertansiyon riskinin 3 kat, izole fetal büyüme kısıtlılığı riskinin ise 2 kat artmış olduğunu raporlamışlardır.^[3] Bir diğer çalışmada Walton ve ark. preterm doğum ve ölü doğum ile hCG seviyeleri arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir.^[18] Benzer şekilde Heionnen ve ark. da yaptıkları çalışmada artmış hCG düzeyi ile IUGR, preeklampsi, GHT arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada da hCG düzeyi ile GHT arasında anlamlı ilişki gösterilmiş olup hCG yüksekliğinin GHT gelişme riskini 3.8 kat artırdığı bildirilmiştir. HELLP sendromu gelişimi açısından hCG MoM düzeyi ile anlamlı bir ilişki bulunamasa da yapılan regresyon analizinde hCG MoM düzeyinde yükselmenin HELLP sendromu gelişme riskini 6.7 kat artırdığı gözlemlenmiştir.^[19] Literatüre bakıldığında düşük hCG seviyesi ile olumsuz perinatal sonuçlar arasında ilişki gösterilmemiş olup^[14,20] çalışmamızda benzer şekilde düşük hCG MoM değerleri ile olumsuz gebelik sonuçları arasında ilişki saptamadık.

Çalışmamızda uE3 MoM değeri ≤ 0.5 olanlarda preeklampsi ve HELLP sendromu gelişiminde anlamlı iliş-

ki olduğu görölmüştür. uE3 plasentada sinsityotrofoblastlar tarafından fetal prekürsör olan 16-alfa-hidroksi-DHEA-S'tan sentezlenir. Fetal karaciğerde 16-alfa hidroksilaz enzimi aracılığı ile 16-alfa-hidroksi-DHEA-S'a çevrilir. Plasental sülfataz enzimi ile dekonjüge edildikten sonra ortaya çıkan ürün aromataz enzimi ile aromatize edilerek uE3 elde edilir.^[20] uE3 düzeyindeki düşüklüğün daha çok fetal kromozomal anomaliler, yapısal anormallikler (anensefali), fetal ölüm veya fetal metabolik durumlar (steroid sulfataz eksikliği, konjenital adrenal hipoplazi, Smith-Lemli-Opitz sendromu) ile ilişki olduğu gösterilmiştir.^[21] Literatüre bakıldığında Gündüz ve ark.'nın çalışmasında uE3 düzeyleri (<0.5 MoM) ile olumsuz perinatal sonuçlar arasında ilişki gösterilmiştir.^[3] Buna ek olarak düşük uE3 düzeyleri (<0.5 MoM) ile GHT, IUGR, oligohidroamniyoz gibi olumsuz perinatal sonuçlar arasında da ilişki bulunmuştur.^[3,5,22] Mevcut çalışmada da uE3 düzeyinin <0.5 MoM olması ile preeklampsi ve HELLP sendromu gelişimi açısından anlamlı ilişki olduğunu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda INH-A MoM düzeyinin ≥ 2 olması ile GHT, HELLP sendromu gelişimi açısından anlamlı ilişki bulunmuştur. Bu gebelerde HELLP sendromu gelişme riskinde 31 kat ve GHT riskinde 9.4 kat artış tespit edilmiştir. INH-A, plasental doku ve gonadlarda sentezlenen dimerik yapıda glikoproteindir, α ve β olmak üzere iki subüni tı vardır. INH-A seviyeleri Down sendromu dışında triploidi, HELLP sendromu ve ikiz gebeliklerde ikiz eşlerinden birinin ilk trimesterde abort olması durumunda oldukça yüksek bulunur. INH-A seviyeleri primer antifosfolipid antikor sendromunda belirgin olarak düşüktür.^[23] Yapılan bir çalışmada INH-A düzeyinin proteinüri ile giden gestasyonel hipertansiyon gelişen kadınlarda ikinci trimesterde daha yüksek olduğu görölmüştür. Mevcut çalışmanın sonucunda GHT ve HELLP sendromu gelişen hastalarda INH-A MoM düzeyi ile arasında anlamlı ilişki olduğunu tespit edilmiştir. Ek olarak INH-A MoM düzeyi tek başına HELLP sendromu oluşturma riskini 31 kat artırmaktadır.^[24]

Anormal serum belirteç değerleri ve istenmeyen perinatal komplikasyonlar arasındaki açık ilişkilere rağmen hiçbir araştırma, bu tür tarama yöntemlerinin oluşabilecek kötü sonuçlar açısından bir tarama testi olarak kullanılacak kadar hassas ve özellikli olduğunu göstermemiştir. Ayrıca bu açık ilişkilerin diğer faktörlerle ilişkisinin olup olmadığı da net olmadığı için bu tür tarama yön-

temlerinin klinikte güvenle kullanabileceğini göstermektedir. Daha fazla hasta sayısının yer aldığı daha geniş çalışmalar yapılarak saptanan bağlantıların daha ileri analizlerle pozitif ve negatif prediktif değerlere bakılarak daha ileri regresyon analizi ile diğer etkenlere bağlanıp bağlanamayacağı araştırılmamıştır. Ancak veriler ışığında klinisyenlerin yapılan tarama testleri ile kromozomal hastalık tespit etmesinin yanı sıra istenmeyen perinatal komplikasyonların da öngörülebileceğini akılda tutması gerekmektedir. MoM değerleri preeklampsi açısından riskli bulunan hastalarda, her ne kadar günümüzde kanıtlar çalışma bulunmasa da profilaktik amaçlı düşük doz aspirin başlamak uygun bir yaklaşım olarak önerilebilir.^[25]

Sonuç

Yapılan çalışmanın sonucunda ikinci trimester tarama testi olan dördü testin perinatal komplikasyonları öngörebileceği, günümüzde dördü test sonuçlarının gebelik komplikasyonları açısından yol gösterici olduğu kanısına varılmıştır. Çalışmamızda AFP, hCG, uE3, INH-A seviyeleri ile kötü perinatal sonuçlar arasında ilişki bulunduğu görülmüştür.

Oluşabilecek gebelik komplikasyonları hakkında gebelere daha ayrıntılı bilgi verilmeli, oluşabilecek komplikasyonlar anlatılmalı ve gebelik boyunca daha dikkatli olunup gebelerin daha ayrıntılı değerlendirmeleri gerekmektedir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

- Chitayat D, Langlois S, Wilson RD; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists. Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:736-50.
- Currier R, Wu N, Van Meter K, Goldman S, Lorey F, Flessel M. Integrated and first trimester prenatal screening in California: program implementation and patient choice for follow-up services. *Prenat Diagn* 2012;32:1077-83.
- Gündüz ÖD, Eser A, Çoban U, Tekeli S. Evaluation of the impact of triple test results on perinatal outcomes. *Perinatal Journal* 2016;24:26-3.
- Alamillo CM, Krantz D, Evans M, Fiddler M, Pergament E. Nearly a third of abnormalities found after first-trimester screening are different than expected: 10-year experience from a single center. *Prenat Diagn* 2013;33:251-6.
- Madendağ Y, Çöl Madendağ İ, Danışman N. Birinci trimester tarama testi belirteçlerinin intrauterin gelişme geriliği ile ilişkisi ve neonatal sonuçları üzerine etkisi. *Jinekoloji Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2018;15:61-5.
- Summers AM, Huang T, Meier C, Wyatt PR. The implications of a false positive second-trimester serum screen for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2003;101:1301-6.
- Spencer K. Second-trimester prenatal screening for Down syndrome and the relationship of maternal serum biochemical markers to pregnancy complications with adverse outcome. *Prenat Diagn* 2000;20:652-6.
- Sahin E, Col Madendag I, Sahin ME, Madendag Y, Acmaz G, Muderris II. Effect of vitamin D deficiency on the 75 g oral glucose tolerance test screening and insulin resistance. *Gynecol Endocrinol* 2019;35:535-8.
- Tayyar AT, Karakus R, Sahin ME, Topbas NF, Sahin E, Karakus S, et al. Wnt signaling pathway in early- and late-onset preeclampsia: evaluation with Dickkopf-1 and R-Spondin-3 glycoproteins. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299:1551-6.
- Sahin ME, Col Madendag İ, Ak M. The effect of birth weight percentile on adverse neonatal morbidity in term uncomplicated pregnancies. *Annals of Medical Research* 2019;26:2535-9.
- Madendag Y, Madendag IC, Sahin E, Aydin E, Sahin ME, Acmaz G. How well do the popular ultrasonic techniques estimate amniotic fluid volume and diagnose oligohydramnios, in fact? *Ultrasound Q* 2019;35:35-8.
- Tayyar AT, Kozalı S, Yetkin Yıldırım G, Karakus R, Yuksel IT, Erel O, et al. Role of ischemia-modified albumin in the evaluation of oxidative stress in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fet Neonat Med* 2019;32:3836-40.
- Ding L, Blitz MJ, Wing DA, Epstein AJ, Gjessing HK, Wilson ML. PHLDA2 gene polymorphisms and risk of HELLP syndrome and severe preeclampsia. *Pregnancy Hypertension* 2020;19:190-4.
- Dugoff L; Society for Maternal-Fetal Medicine. First and second trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 2010;115:1052-61.
- Fox H. Effect of hypoxia on trophoblast in organ culture: a morphologic and autoradiographic study. *Am J Obstet Gynecol* 1970;107:1058-64.
- Cheng PJ, Chu DC, Chueh HY, See LC, Chang HC, Weng DR. Elevated maternal mid-trimester serum free beta-human chorionic gonadotropin levels in vegetarian pregnancies that cause increased false-positive Down syndrome screening results. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:442-7.
- Crandall BF, Robinson L, Grau P. Risks associated with an elevated maternal serum alpha-fetoprotein level. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:581-6.
- Walton DL, Norem CT, Schoen EJ, Ray GT, Colby CJ. Second-trimester serum chorionic gonadotropin concentrations and complications and outcome of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;341:2033-8.

19. Heinonen S, Rynnänen M, Kirkinen P, Saarikoski S. Elevated midtrimester maternal serum hCG in chromosomally normal pregnancies is associated with preeclampsia and velamentous umbilical cord insertion. *Am J Perinat* 1996;13:437–41.
20. Gagnon A, Wilson RD; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Genetics Committee. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:918–32.
21. Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Douglas Wilson R; Members of the SOGC Genetics Committee; Members of the CCMG Committee on Prenatal Diagnosis; Members of the SOGC Diagnostic Imaging Committee. Prenatal screening for fetal aneuploidy. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:146–61.
22. Kim SY, Kim SK, Lee JS, Kim IK, Lee K. The prediction of adverse pregnancy outcome using low unconjugated estradiol in the second trimester of pregnancy without risk of Down's syndrome. *Yonsei Med J* 2000;41:226–9.
23. Goodwin KM, Sweeney PJ, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. High maternal serum inhibin A levels following the loss of one fetus in a twin pregnancy. *Prenat Diagn* 2000;20:1015–7.
24. Kim SY, Ryu HM, Yang JH, Kim MY, Ahn HK, Shin JS, et al. Maternal serum and amniotic fluid inhibin A levels in women who subsequently develop severe preeclampsia. *J Korean Med Sci* 2006;21:452–6.
25. ACOG Committee Opinion No. 743. Low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;132:e44–52.

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır. / This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.