



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİNDE BAKILAN
PAPP-A VE b-hCG DÜZEYLERİ İLE GEBELİK
KOMPLİKASYONLARI VE YENİDOĞAN SONUÇLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Selin BİLGİN KADIOĞLU
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Temmuz, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİNDE
BAKILAN PAPP-A VE b-hCG DÜZEYLERİ İLE GEBELİK
KOMPLİKASYONLARI VE YENİDOĞAN SONUÇLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Selin BİLGİN KADIOĞLU
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Abdulkadir TURGUT

İSTANBUL
Temmuz, 2019

ONAY

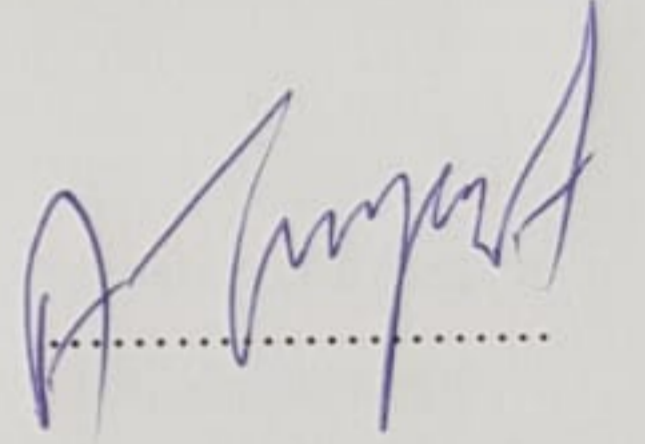
İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Selin Bilgin Kadioğlu'nun hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİNDE BAKILAN PAPP-A VE b-hCG DÜZEYLERİ İLE GEBELİK KOMPLİKASYONLARI VE YENİDOĞAN SONUÇLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

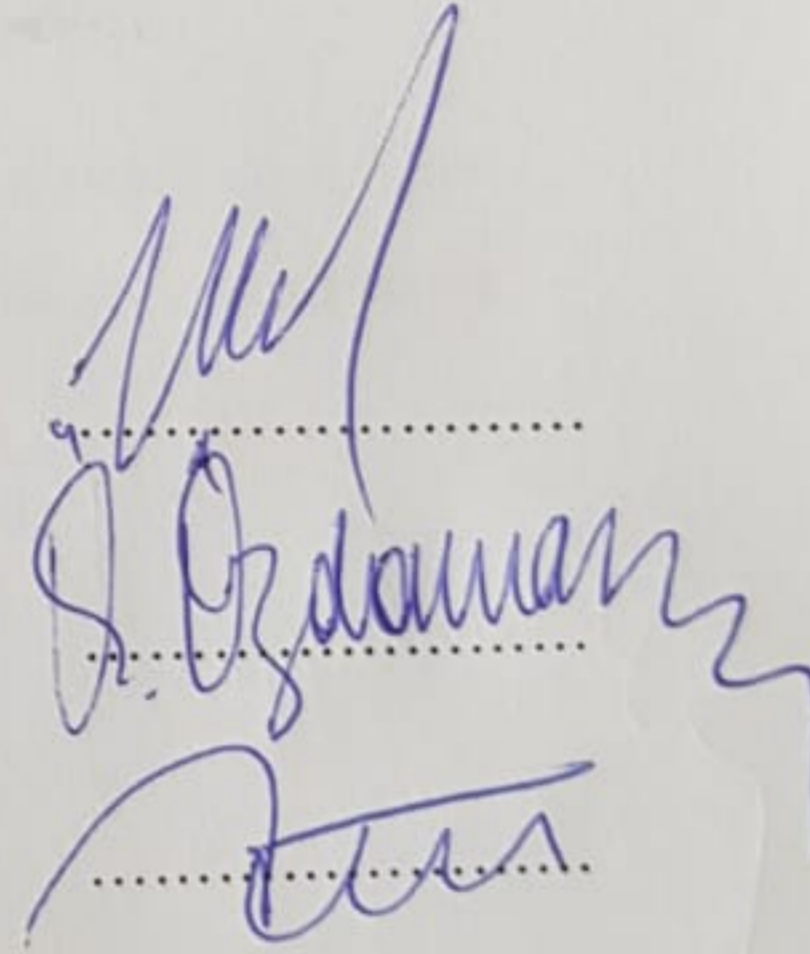
Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Abdulkadir TURGUT



Üyeler:

Doç. Dr. Niyazi Tuğ
Doç. Dr. Orkan Ördener
Prof. Dr. Ateş Koateker



Tez Savunma Tarihi 08/07/2019

Yazar Bildirimi

BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİNDE BAKILAN PAPP-A VE b-hCG DÜZEYLERİ İLE GEBELİK KOMPLİKASYONLARI VE YENİDOĞAN SONUÇLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ isimli uzmanlık tezinde Dr. Selin BİLGİN KADIOĞLU

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığı “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içersinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Temmuz, 2019

İmza: _____

- Herhangi bir firma desteği veya sponsorluğu ile kongreye katılmadım.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar; Doç. Dr. Abdulkadir Turgut, Op. Dr. Taner Günay
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Selin BİLGİN KADIOĞLU



Asistanlık eğitimim boyunca kendilerinden kadın doğum hekimliğine ve hayata dair çok şey öğrendiğim Klinik Şefimiz Prof. Dr. Ateş Karateke'ye ve tez danışmanım Doç. Dr. Abdulkadir Turgut'a, tezimi hazırlamamda büyük emeği olan değerli Op. Dr. Taner Günay'a, eğitimimizde büyük emeği olan, kendisinden kadın doğum hekimliğine dair çok şeyler öğrendiğim, başarısı, gayreti ve çalışkanlığı ile örnek aldığım Doç. Dr. Mesut Polat'a, eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen ve mesleğimi bilimsel sınırlar çerçevesinde uygulamamda yol gösterici olan Doç. Dr. Özkan Özdamar'a, eğitimime katkıları olan ve nice güzel anı biriktirdiğimiz değerli Op. Dr. Ergül Demirçivi Bor'a, Op. Dr. Meryem Hoccoğlu'na, Op. Dr. Reyhan Ayaz Bilir'e, Op. Dr. Oguz Devrim Yardımcı'ya, Op. Dr. Cemalettin Özarpacı'ya, Doç. Dr. Selçuk Selçuk'a, Doç. Dr. Mehmet Küçükbaş'a ve bütün diğer uzmanlarımıza,

Hayatımın dönüm noktası olan anneliğe attığım adımda yanımda olan, beni yavrucuğumla buluşturan sevgili ve çok değerli Op. Dr. Gamze Yetim Erdem'e,

Asistanlık eğitimimin ilk 2 yılını tamamladığım Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Prof. Dr. Tuncay Küçüközkan'a ve hekimlik hayatım boyunca kendilerinden öğrendiğim prensipler ışığında ilerleyeceğim kıymetli Op. Dr. Hilmi Yıldırım, Op. Dr. Fatih Sinan Özcan, Op. Dr. Handan Özkan, Op. Dr. Nusret Şanay ve bütün diğer uzmanlarımıza,

Bu meşakkatli ancak keyifli yolda birlikte çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma, hemşire ve ebe hanımlara ve bütün personelimize,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, bana sonsuz emek ve destek veren, maddi ve manevi olarak varlıklarını hep yanımda hissettiğim çok değerli *ANNE ve BABAMA*, iyi ki varlar dediğim *KARDEŞLERİME*,

Varlığı ile hayatımı güzelleştiren en büyük destekçim olan *EŞİME* ve hayatıma her gün yeni anlam katan biricik *OĞLUMA*,

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

Dr. Selin BİLGİN KADIOĞLU
selinbilgin88@gmail.com

Özet

BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTİNDE BAKILAN PAPP-A VE b-hCG DÜZEYLERİ İLE GEBELİK KOMPLİKASYONLARI VE YENİDOĞAN SONUÇLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

GİRİŞ VE AMAÇ. Gebelik süresince oluşabilecek komplikasyonları öngörebilmek, komplikasyonların oluşturacağı morbidite ile maternal ve fetal mortaliteyi önemli derecede azaltabilir. Fetal kromozom anomalilerinin taraması için birinci trimesterde yaygın olarak kullanılan 2'li test sonuçları ile gebelikte görülen komplikasyonların öngörüsü merak konusu olmaktadır. Birinci trimesterde yapılan 2'li testin biyokimyasal parametreleri B-HCG ve PAPP-A' dır. Birinci trimesterde gebe kanından bakılan serum B-HCG ve PAPP-A değerleri ile gebeliğin ilerleyen haftalarında gelişen bir takım komplikasyonların ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte bunları desteklemeyen pek çok çalışma da mevcuttur. Biz bu çalışmamızda bu 2 parametrenin gebelik komplikasyonlarını öngörmedeki yerini araştırmayı hedefledik. Araştırdığımız gebelik komplikasyonları; oligohidramnioz, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), polihidramnioz, gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gestasyonel hipertansiyon (GHT), preeklampsi, preterm doğum (<37. gebelik haftası), makrozomi, gebelik kolestazi ve plasenta previa'dır.

MATERYAL METOT. Çalışmamıza Temmuz 2017 ile Eylül 2018 tarihleri arasında hastanemizde doğum yapmış olup 11. ile 14. gebelik haftaları arasında hastanemizde veya dış merkezde birinci trimester tarama testi olan 2'li testini yaptıran ve düzenli gebelik takipleri olan gebeler dahil edildi. Bu gebelerin 2'li testte bakılan biyokimyasal belirteçler olan serum B-HCG ve PAPP-A değerleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki değerlendirildi. Gebelik komplikasyonları olarak; oligohidramniyoz, polihidramniyoz, preterm doğum (<37.gebelik haftası), intrauterin büyüme geriliği (IUGR), gestasyonel diyabet, preeklampsi/gestasyonel hipertansiyon, makrozomi, gebelik kolestazi ve plasenta previa araştırıldı. Kromozomal ve/veya fetal anomali tespit edilen gebeler ile çoğul gebelikler çalışmaya alınmadı.

BULGULAR. Çalışmamıza katılan toplam 164 gebenin ortalama yaşı 29.4 ±5.3 olarak bulundu. 39 gebede komplikasyon görüldü. Toplam komplikasyon sayısı ise 57 idi. En sık görülen komplikasyon oligohidramniyoz en az sıklıkla görülen komplikasyonlar HELLP, plasenta previa ve gebelik kolestazı idi. Çalışmadaki gebelerin ortalama PAPP-A değeri 2714 ± 1677 ng/ml ve 0.96 ±0.51 MoM iken serbest B-HCG değerleri ise 40.7 ±28.6 mIU/ml ve 1.1 ± 0.78 MoM olarak bulundu. Düşük PAPP-A değerleri ile ilişkili olarak bulunan komplikasyon hipertansiyondu. Yüksek PAPP-A ile ilişkili herhangi bir komplikasyon tespit etmedik. Gestasyonel hipertansiyon gelişimi açısından PAPP-A MoM için cut off değerini 0.6 MoM bulduk. Yüksek BHCG ile ilişkili komplikasyonların IUGR, gestasyonel hipertansiyon ve polihidramniyoz olduğunu bulduk. Düşük BHCG ile ilişkili olan bir komplikasyon tespit etmedik.

SONUÇ. İkili tarama testinde bakılan serum biyokimyasal parametrelerinden PAPP-A ve B-HCG düzeyleri ile en az bir gebelik komplikasyonları arasında ilişki bulduk. Düşük PAPP-A değerleri ile ilişkili olarak bulunan komplikasyon hipertansiyondu. Yüksek B-HCG ile ilişkili komplikasyonların ise IUGR, gestasyonel hipertansiyon ve polihidramniyoz olduğunu bulduk. Sıklıkla fetal kromozom anomalilerinin taraması için kullanılan 2'li tarama testindeki biyokimyasal parametreler gebelikte ortaya çıkabilecek komplikasyonların öngörüsü için de faydalı bilgiler içerir.

ANAHTAR KELİMELELER. Gebelik komplikasyonları, birinci trimester tarama testi, B-HCG, PAPP-A

Abstract

RELATIONSHIP BETWEEN B-HCG AND PAPP-A LEVELS AND PREGNANCY COMPLICATIONS AND NEONATAL RESULTS IN THE FIRST TRIMESTER SCREENING TEST

INTRODUCTION AND OBJECTIVE. Predicting the complications that may occur during pregnancy can significantly affect maternal and fetal mortality with morbidity. For the screening of fetal chromosomal anomalies, the results of double screening test commonly used in the first trimester. The prediction of complications seen during pregnancy are a matter of curiosity. B-HCG and PAPP-A are the biochemical parameters of the double screening test in first trimester. Although there are studies showing that there are some complications associated with the B-HCG and PAPP-A values in pregnant women, there are many studies that do not support them. In this study, we aimed to investigate the place of these 2 parameters in predicting pregnancy complications. The pregnancy complications we investigated; oligohydramnios, intrauterine growth retardation (IUGR), polyhydramnios, gestational diabetes mellitus (GDM), gestational hypertension (GHT), preeclampsia, preterm delivery (<37. weeks of gestation), cholestasis of pregnancy and placenta previa.

MATERIALS METHODS. Pregnant women who had given birth in our hospital between July 2017 and September 2018 and who had double screening test within the 11 and 14 weeks of gestation and who had regular pregnancy follow-up were included in our study. The relationship between the serum B-HCG and PAPP-A values, which are biochemical markers of double screening test, were evaluated. As pregnancy complications; oligohydramnios, polyhydramnios, preterm labor (<37. weeks gestation), intrauterine growth retardation (IUGR), gestational diabetes, preeclampsia / gestational hypertension, cholestasis of pregnancy and placenta previa were investigated. Multiple pregnancies and pregnancies with chromosomal and / or fetal anomalies were not included in the study.

RESULTS. The mean age of the 164 pregnant women who participated in our study was 29.4 ± 5.3 and there were 39 pregnant women. The total number of complications was 57. The most common complication was oligohydramnios, the most common complications were HELLP, placenta previa and cholestasis of pregnancy. The mean PAPP-A value of the pregnant women was 2714 ± 1677 ng / ml and 0.96 ± 0.51 MoM, whereas the free BHCG values were 40.7 ± 28.6 mIU / ml and 1.1 ± 0.78 MoM. The complication associated with low PAPP-A values was hypertension. We did not detect any complications associated with high PAPP-A. For the development of gestational hypertension, we found the cut off value for PAPP-A MoM as 0.6 MoM. We found that high BHCG related complications are IUGR, gestational hypertension and polyhydramnios. We did not detect any complication associated with low BHCG.

CONCLUSION. We found a correlation between PAPP-A and B-HCG levels in at least one pregnancy complications. The complication associated with low PAPP-A values was hypertension. IUGR, gestational hypertension and polyhydramnios were the complications associated with high B-HCG. The biochemical parameters in the double screening test, which is often used to screen for fetal chromosomal anomalies, contain useful information for the prediction of complications that may occur during pregnancy.

KEYWORDS. Pregnancy complications, first trimester screening test, double screening test, B-HCG, PAPP-A

İçindekiler

Şekil Listesi	x
Tablo Listesi	xi
Kısaltmalar	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 B-HCG.....	4
2.1.1 B-HCG'nin Yapısı.....	5
2.1.2 B-HCG'nin Fonksiyonu	5
2.1.3 Gebelik ve B-HCG	6
2.1.4 B-HCG ve Gebelik Komplikasyonları	7
2.2 PAPP-A.....	8
2.2.1 PAPP-A'nın Yapısı	8
2.2.2 PAPP-A'nın Fonksiyonu	9
2.2.3 Gebelik ve PAPP-A.....	9
2.2.3.1 PAPP-A ve Gebelik Komplikasyonları İlişkisi.....	10
2.2.3.1.1 Preeklampsi.....	10
2.2.3.1.2 PAPP-A ve Gestasyonel Diyabet	11
2.2.3.1.3 PAPP-A, IUGR ve Preterm Doğum	11
3. GEREÇ ve YÖNTEM	12
4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	42
5.1 TARTIŞMA	42
5.2 SONUÇ	45
Kaynaklar	46
EK A. Etik Kurul Onay Formu	57

Şekil Listesi

4.1:	Anne yaşı histogram grafiği	16
4.2:	Bebek ağırlığı histogram grafiği.....	16
4.3:	Olguların gravida sayılarının yüzdeleri.....	17
4.4:	Olguların parite sayılarının yüzdeleri	17
4.5:	Olguların abort sayılarının yüzdeleri.....	18
4.6:	Olguların küretaj sayılarının yüzdeleri	18
4.7:	Olguların sigara içmelerine göre yüzdeleri	19
4.8:	Olguların doğum şekillerine göre yüzdeleri.....	19
4.9:	Olguların komplikasyon dağılımları	22
4.10:	Bir hastadaki toplam komplikasyon sayısı ve B-HCG MOM ortalamaları.....	23
4.11:	Bir hastadaki toplam komplikasyon sayısı ve B-HCG MOM saçılma grafiği.....	24
4.12:	Komplikasyon varlığına göre PAPP-A MOM ortalamaları	25
4.13:	Komplikasyon varlığına göre serbest B-HCG MOM ortalamaları	25
4.14:	Komplikasyon varlığına göre serbest B-HCG ortalamaları	26
4.15:	Komplikasyon varlığına göre PAPP-A Ortalamaları.....	26
4.16:	Komplikasyon varlığına göre B-HCG ve PAPP-A ilişkisi saçılma grafiği.....	27
4.17:	Doğum şekline göre ortalama PAPP-A MOM değerleri	33
4.18:	Doğum şekline göre ortalama PAPP-A değerleri	33
4.19:	Doğum şekline göre ortalama anne yaşı değerleri	34
4.20:	Hipertansiyon ile biyokimyasal parametrelerin ROC eğrisi	35
4.21:	IUGR ile biyokimyasal parametrelerin ROC eğrisi	36
4.22:	Hipertansiyon ve biyokimyasal belirteçlerin ilişkisi	37
4.23:	GDM ve biyokimyasal belirteçlerin ilişkisi	38
4.24:	Biyokimyasal parametreler ve polihidramnion ilişkisi.....	38
4.25:	Biyokimyasal parametreler ve makrozomi ilişkisi.....	39
4.26:	Biyokimyasal parametreler ve diğer komplikasyon ilişkisi	39
4.27:	Biyokimyasal parametreler ve sezaryen doğum şekli ROC eğrisi.....	40

Tablo Listesi

4.1:	Tanımlayıcı istatistikler	15
4.2:	Komplikasyon varlığına göre değişkenlerin istatistiksel analizi	20
4.3:	Komplikasyonu olan ve olmayan olguların bazı değişkenler açısından karşılaştırmalı istatistiksel analizi	21
4.4:	Komplikasyon varlığının diğer değişkenler ile olan korelasyonu.....	23
4.5:	Hipertansiyon ile biyokimyasal parametrelerin ROC analizi.....	36
4.6:	IUGR ile biyokimyasal parametrelerin ROC analizi	37
4.7:	Biyokimyasal parametreler ve sezaryen doğum şekli ROC analizi ...	40

AFİ	Amniyotik sıvı indeksi
AFP	Alfafetoprotein
AUC	Eğri Altındaki Alan
CRL.....	Crown rump length
CVS.....	Koryonik Villus Örneklemesi
EMBP	Eosinophylic Major Basic Protein
FSH.....	Folikül Stimüle Edici Hormon
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GHT	Gestasyonel Hipertansiyon
HT.....	Hipertansiyon
IGFBP4.....	İnsülin Benzeri BüyümeFaktörü Bağlayan Protein 4
IGFI.....	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IGFII.....	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2
IUGR.....	İntrauterin gelişme geriliği
LGA.....	Large for gestational age
LH.....	Luteinize Edici Hormon
MMP.....	Matriks Metalloproteinazlar
MoM.....	Multiples of the median
mRNA.....	Messenger Ribonucleic Acid
NT	Ense saydamlığı
PAPP-A.....	Pregnancy associated plasma protein A
ROC	Alıcı İşletim Karakteristiği
SGA.....	Small for gestational age
USG	Ultrason
β HCG	Beta human chorionic gonadotrophin

GİRİŞ ve AMAÇ

Gebelikte meydana gelebilecek olumsuz durumları etkin ve doğru şekilde yönetebilmek anne ve bebek sağlığı için çok önemlidir. Meydana gelebilen olumsuz durumları önceden tahmin edebilmek veya hangi gebenin hangi durumlar açısından riskli olduğunu öngörebilmek hekimlerin ilgisini çeken önemli bir konudur. Çünkü bu öngörüler gebeyi yakın takibe alarak olası problemleri başlangıçta tespit edebilmeyi dolayısıyla gereken durumlarda yapılacak müdahalelerin zamanlamasına katkı sağlar ve bu müdahalelerin etkinliğini artırır. Ayrıca hastaları taşıdıkları riskler açısından bilgilendirmek, hastalık gelişmeden evvel konuyla ilgili bilgi vermek ve farkındalıklarını artırmak sağlık durumlarını iyileştirmede önemli bir faktördür.

Gebelik boyunca bazı hastalıklara anne karnında tanı koyabilmek için geliştirilmiş bir takım testler vardır. Bu testlerin bir kısmı tanı koymaya yarayan testlerdir ve intrauterin hayatta annenin tedavisini düzenleyip fetüsün sağlığını koruyabilmektedir. Bir kısım testler ise tanı koydurmasa da bazı parametrelerin değerlendirilmesi ile risk analizi yapabilmektedir. Toplumla göre artmış riski olan gebeler daha invaziv olan tanı testlerine yönlendirilmekte veya bu hastalar yakın takibe alınmakta olası komplikasyonlar açısından gerekli müdahaleyi yapabilmek için izlenmektedirler.

Gebeliği komplike eden durumların başında; diyabet, gestasyonel hipertansif hastalıklar, oligohidramnioz, polihidramnioz, büyüme gelişme kısıtlılığı (IUGR), preterm doğum, plasenta previa gibi durumlar gelmektedir. Bu problemler gebelik takipleri sırasında kan tetkikleri,

ultrason tetkiki veya diğerk muayene ve tetkik yöntemleri ile tanılabilmektedir. Hekimlerin merakı ise gebeliğın ilk trimesterinde yapılabilecek ve bu problemleri erken gebelik haftalarında tahmin edebilecek bir takım tarama testlerinin günlük pratikte kullanılabilmesidir.

Gebelikte tarama testlerinin tarihi 1970'li yıllara dayanır. 1970'li yıllarda, en sık görülen anöploidi olan trizomi 21 tanısı için invaziv testler kullanılırken 1980'li yıllarda tarama testleri çıkmıştır. İlk kez 1984'te Merkatz ve ark. Anne serumunda düşük alfa fetoprotein (afp) değerlerini down sendromu ile ilişkilendirmiş ve bunun 35 yaş altı gebelerde down sendromu tarama testinde kullanılabilir bir biyokimyasal belirteç olduğu bildirmiştir [1]. 1987'de Bogard ve ark. DS'li gebelerde insan koryonik gonadotropin (hcg) düzeyinin normal gebelere oranla 2-2,5 kat artmış olduğunu bildirmiştir [2]. Bu artışın nedeni tam olarak belirlenemese de DS'li gebeliklerde plasental gelişim yetersizliğine bağlanmıştır. Bu belirteçlerin bulunmasından sonra çok sayıda çalışmalar yapılmış ve ense kalınlığı artışı ile down sendromu ilişkisi belirlendikten bu yana ilk trimesterde B-HCG ve PAPP-A değerleri kombinasyonları ile down sendromu risk analizleri yaygın olarak kullanıma geçmiştir. Biyokimyasal belirteç ve ultrason bulgularının birlikte kullanılmasından dolayı bu test, ikili tarama testi olarak da tanımlanmaktadır.

Gebeliğın 11 ila 14. Haftalarında anne serumunda pregnancy associated protein a (PAPP-A) ve serbest insan koryonik gonadotropini (free β -hcg) ölçümlerinin yalnızca anöploidi ile değil, aynı zamanda gebeliğın diğerk istenmeyen komplikasyonları ile de ilişkili olabileceği düşünölmekte ve bu konuda çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, düşük B-HCG ve PAPP-A oranları ile fetal ölüm, gestasyonel diyabet, preeklampsi, sga (small for gestational age) ve IUGR arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ancak sonuçları tam tersi olan veya arada ilişki olmadığını savunan çalışmalar da vardır [3-6].

Bu tez çalışmasının amacı 11-14 haftalar arasında kullanılan kombine testin komponentleri olan serum B-HCG ve PAPP-A değerlerinin gebeliğın ileri haftalarında gelişebilecek intrauterin gelişme geriliği (IUGR), gebeliğın hipertansif komplikasyonları, erken doğum eylemi, gestasyonel diyabet, oligohidramnioz, polihidramnioz, gebelik kolestazı ve plasenta previa gibi

birtakım komplikasyonlarla varsa ilişkisini ortaya koymak ve gebeliğin komplikasyonlarını öngörmeye yeni belirteç olarak kullanılacak parametreler belirleyip bilime katkıda bulunmaktadır.



GENEL BİLGİLER

2.1 B-HCG

B-HCG glikoprotein ailesinde yer alan bir plasental hormondur. Fizyolojik etkileri ve yapısı en çok hipofizden salınan yine bir glikoprotein olan LH'a benzemektedir. Glikoprotein ailesinde yer alan diğer hormonlar ise TSH ve FSH'dır. Bu 4 hormonun alfa subünitleri ortaktır. Farklı olan kısım ise b subünitidir ve HCG ile LH'nun beta subunitleri %80 oranında homologdur [7].

HCG plasentadan, trofoblastlardan, salınır ve plasentadan anneye salınan ilk mesajcıdır. İmplantasyondan 2 gün sonra, fertilizasyondan yaklaşık 1 hafta sonra anne kanında tetkik edilebilir düzeydedir. Siklik olarak oluşan korpus luteumu gebe korpus luteuma çevrilmesinde rol alarak [8], ovarian progesteron, estron ve estradiol salgılanmasını sağlayarak gebeliğin devamlılığını sağlar [9].

HCG'nin ana kaynağı sinsityotrofoblatlardır. B-HCG gebeliğin 2. Haftasından itibaren kanda yükselmeye başlar ve 10-12. Haftalarda maksimum değerine ulaştıktan sonra düşmeye devam eder. Alfa HCG ise yükselmeye devam eder [10].

HCG plasenta, böbrek ve kanda metabolize olup idrarda 7 farklı metaboliti olduğu görülmüştür [11]. HCG reseptörüne bağlanıp adenilat siklazı, fosfolipaz c'yi ve iyon kanallarını aktive ederek selüler camp, inositol fosfat ve diğer sekonder mesajcılar aktive olur [12].

2.1.1 B-HCG'nin Yapısı

İnsanlara ve antropoid primatlara özgü HCG, iki adet 37 kda'lık kompleks glikoprotein ve birbiri ile ilişkili olmayan alfa ve beta subünitlerinden oluşur. Alfa subünit, hipofizin gonadotropin hormonları ile aynıdır. (luteinize edici hormon: LH, folikül stimüle edici hormon: FSH, Tiroid uyarıcı hormon: TSH) 92 amino asit içerir. İki n-glikozilasyon bölgesi vardır ve 6q21.1-23 kromozomu üzerinde yer alan tek bir gen (cga) tarafından kodlanır [13]. Beta alt birimleri biyolojik özgüllük kazandırır. HCG B-alt birimi, iki bölgedir ve toplam 145 amino asit içerir. N-glikozilasyon ve dört o-glikozilasyon bölgesi ile lhb'den çoğaltma ile gelişen bir gen kümesi. Kromozomda kümelenmiş altı alelik olmayan gen (cgb) tarafından kodlanır ve 19q13.3 ve cgb1, cgb2, cgb3, cgb5, cgb7 ve cgb8 olarak adlandırılmıştır [14,15,16].

Plasentada cgb5 geni, en aktif şekilde kopyalanan gendir. Plasentadaki toplam b-alt ünite mRNA transkript havuzunun yaklaşık% 65'ine katkıda bulunur. Cgb8, en çok kopyalanan ikinci geni temsil eder [17, 18]. Buna karşılık, cgb3 daha az kopyalanır ve Cgb 7 ekspresyonu zayıftır [16, 19, 20].

HCG'nin biyolojik aktivitesi ve yarı ömrü çok yüksektir ve molekülün glikozile edilmiş durumuna bağlıdır. HCG'nin sialik asit içeriği bağlanma yeteneği, biyolojik aktivite ve maternalden dolaşıma geçişinde sorumludur [21].

Trizomy 21'de (t21) villöz trofoblastlarda, glikozilasyon yolunda yer alan iki enzimin, sialil transferaz-1 (anten yapılarına bir sialil grubu ekler) ve fukozil-transferaz-1 (ilk n-asetilglukozamin glikoproteinlere fukoz ilave eder) ekspresyonu artmıştır [22].

2.1.2 B-HCG'nin Fonksiyonu

T21'den etkilenen villuslar tarafından üretilen anormal glikozile edilmiş HCG, iyi yapılandırılmış leydig hücre analizi tarafından gösterildiği gibi, sağlıklı villuslar tarafından üretilen HCG'ye kıyasla daha düşük bir biyoaktivite sunar [22]. T21'den etkilenen sitotropoblastlarda (ct), anormal HCG sinyallemesi, sinsityotrofoblast oluşumunda kusura yol acar [23]. Olgun sinsityotrofoblastlar sayısı azalır. Bu zayıf biyoaktif HCG ve düşük

lhcg ekspresyonu, sinsityotrofoblast oluşumunun kusurunda rol oynar [24].

Sinsityotrofoblast (st) ve insan istilacı ekstravillöz trofoblast (evt), ayrıca HCG'yi üretip salgılatıp maternofetal arayüzde bir otokrin / parakrin işlevi görür [25,26]. Evt kaynaklı HCG lokal olarak desidua immün hücrelerini ve uterin arterlerin endotel hücrelerini hedef alabilir.

HCG aynı zamanda gebelik sonuçlarının erken bir göstergesi olarak kullanılabileceği de gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda düşük HCG seviyelerinin preeklampsi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [27].

2.1.3 Gebelik ve B-HCG

Son araştırmalar, HCG'nin insan hemokorial yerleşimi ile olan bağlantısına odaklanmıştır. Çeşitli çalışmalar, hcg'nin çeşitli şekillerinin hemokorial yerleşimin ortaya çıkmasıyla keşfedildiğini göstermiştir [28,29,30]. Anne ve fetus arasındaki bu iletişim sistemi, insanlarda ve ileri primatlarda daha büyük beyin gelişimi için gereklidir [31]. Myometriyum ve desiduada spiral arterlerde lh / hcg reseptörlerinin varlığı ve hcg'nin bu spiral arterlerin anjiyogenezindeki rolü on yıldan uzun süredir bilinmektedir [32,33,34]. İn vivo hcg enjeksiyonlarını takiben spiral arterleri incelemek için doppler kullanımı, Toth ve diğerleri, hcg'nin damar direncini azalttığını, dilatasyona neden olduğunu ve kan akışını arttırdığını göstermiştir [35]. Hcg'nin anlamlı olarak daha büyük bir varyantı olan hiperglikozile edilmiş hcg'nin hemokoryal yerleşimin oluşumunda önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Hiperglikolize edilmiş hcg, insanlarda plasenta invaziv ekstravillöz sitotrofoblast hücreleri tarafından üretilir (36,37,38) hiperglikolize hcg, plasentaya yerleştirme sırasındaki invazyonu desteklemekte yatar, diğer yandan bu sitotrofoblastik hücrelerin apoptozunu bloke eden bir otokrin faktörü gibi hareket eder [39]. Cole ve ark., bu gerçeklere dayanarak, hiperglikozillenmiş hcg'nin, sitotrofoblast hücrelerinin uterusu yayılmasından ve mümkün olduğu kadar derin bir implantasyondan sorumlu olduğunu, normal hcg'nin ise spiral arterin büyümesini ve çoğalmasını sağlamak ve beslenmesini sağlamak için arttırdığını belirtti [40].

İnvazyon, insanlarda hemokoryal yerleşimi daha ilkel plasental modellerden ayıran bir olaydır. Bununla birlikte, obstetrik komplikasyonlar diğer primatlara kıyasla insanlara özgüdür. Ayrıca, insanlardaki gebeliklerin yaklaşık% 41'inin düşüklere, erken gebelik kayıplarına ve biyokimyasal gebeliklere yol açtığı tahmin edilirken, bu oran çoğu memeli türünde% 10'un altına düşmektedir. Sasaki ve ark., gebelik başarısızlıklarının çoğunun, blastosistin implantasyon gününde yetersiz hiperglikozile edilmiş hcg üretiminden kaynaklandığını ileri sürdü [41]. Araştırmacılar ayrıca, gebeliğin neden olduğu hipertansiyon, preeklampsi ve eklampsinin, genellikle gebeliğin ilk trimesterinde sonunda meydana gelen, tamamlanmamış hemokorial yerleştirme mekanizmalarının komplikasyonları olduğunu göstermiştir [42,43]. Hcg ve hiperglikolize edilmiş hcg ile hemokorial yerleştirme arasındaki olası ilişki, koryokarsinom ve invaziv mol için yeni kürler ve tedavilere yol açabilir [44].

Anne ve fetüs arasında benzersiz bir ilişkinin varlığı ve hcg'nin bu ilişkinin kurulmasındaki önemli rolü göz önüne alındığında, hcg'nin katı kronik reddedilmede rol alabileceğini gösteren yeni bir teori geliştirilmiştir. Hcg, insan bağışıklık sistemi üzerindeki bir takım eylemler yoluyla toleransı artırır [45,46], son zamanlarda, hcg'nin farelerde cilt allogreftlerini uzattığı tespit edilmiştir. Ayrıca, IVF'den önce HCG alan kadınlarda, inflamatuvar IL-17 azalmış, ancak antiinflamatuvar IL-27 ve IL-10 artmıştır [47]. Bu etkiye ek olarak, hamilelik sırasında romatoid artrit semptomlarındaki iyileşme, kısmen h1g'nin th1 aracılı hücreli immüniteyi gebelik öncesi th2 immünitesine kaymasına ve t düzenleyici hücre fonksiyonunda bir artışa bağlıdır. Bu nedenle, bu değişikliklerin hem gebeliğin hem de patojenik RA'nın immün aktivitesindeki azalmanın lehine olduğu görülmektedir [48,49]. Hcg, anti-hu antikörlerinin aracılık ettiği paraneoplastik nöropati yönetiminde de başarıyla kullanılmıştır [50].

2.1.4 B-HCG ve Gebelik Komplikasyonları

Trizomi 13 ve 18'de anne serumunda serbest B-HCG düzeyleri düşük bulunmaktadır [51, 52]. seks kromozomu anormalliği olan fetüslerde ise genellikle normal bulunmaktadır [53]. Trizomi 21'de de yine 1. ve 2. Trimesterde bakılan serbest B-HCG düzeyleri non tr21 olgularına göre daha

yüksektir. Ancak total B-HCG değerleri normal seviyelerde görülmektedir. Tr 21 ve 18 için serbest B-HCG değerleri en sensitif parametredir. Birinci trimesterde anne yaşı ve serbest B-HCG değeri birlikte değerlendirildiğinde down sendromu açısından %45 oranında sensitif olmaktadır. Nt (ense saydamlığı) ve PAPP-A ve anne yaşı ile birlikte değerlendirildiğinde, yani kombine testte sensitivite çok daha yüksek değerlere ulaşmaktadır.

Yüksek B-HCG değerleri, özellikle 95 persentil ve üstünde, 24 hafta sonrası fetal ölümlle ilişkili bulunmuştur.

Düşük B-HCG değerleri ise, düşük doğum ağırlığı, preeklampsi gibi olumsuz durumlarla ilişkili olduğu gösterilmektedir . Tekrarlayan abortlar ve açıklanamayan infertilitede B-HCG gen transkripsiyonundaki defektlerin rol aldığına dair çalışmalar mevcuttur [54, 55, 56].

2.2 PAPP-A

PAPP-A plasenta ve desidua tarafından üretilen büyük bir glikoprotein olup, fetüsün maternal immün sistem tarafından tanınmasının önlenmesi, matriks mineralizasyonu ve anjiyogenez gibi çeşitli fonksiyonlara sahip olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle düşük bir PAPP-A, üçüncü trimesterde fetal büyüme kısıtlaması, fetal ölüm, preterm doğum ve preeklampsi gibi komplikasyonlarla sonuçlanabilmektedir.

2.2.1 PAPP-A'nın Yapısı

PAPP-A, homotetramer yapılı, disülfür bağlı alt birimler olarak tanımlandı [57, 58]. Bununla birlikte, 1996 yılında, hamile kadınların serumundan elde edilen PAPP-A'nın aslında iki alt ünitesinin olduğu ve daha sonra eozinofil majör bazik temel proteinin (prombp) proformunun iki parçalı bir disülfür bağlı heterotetrameri olduğu gösterilmiş ve bu yapı PAPP-A / prombp kompleksi olarak adlandırılmıştır [59].

Pappalysin-1 / prombp heterotetramer, yaklaşık 500 kda band olarak görülmektedir. Pappalysin-1 homodimerinin 400 kda büyük moleküler kütesine sahiptir. Eozinofilde prombp, sitotoksik mbp'nin bir öncüsüdür, ancak gebelik serumu, prombp'nin izole edildiği tek kaynaktır. Gebelikle

ilişkili prombp'nin, mbp'nin bir öncülü olarak işlev görüp görmediği bilinmemektedir.

2.2.2 PAPP-A'nın Fonksiyonu

PAPP-A ilk olarak 1974 yılında keşfedilmesine rağmen uzun yıllar fonksiyonu anlaşılamamıştır. 1999 yılında ıgfbp'yi parçalama fonksiyonu olduğu ortaya çıkarılır ve ıgfbp-4 proteazı PAPP-A olarak isimlendirilir [60].

Gebeliğin üçüncü trimesterinde, pappalysin-1, genellikle 100 IU / l yani yaklaşık 50 mg / l [61,62] değerlerindedir. Normal erkek ve hamile olmayan kadın dolaşımındaki pappalysin-1 konsantrasyonu 5-10 mIU/l'dir [63]. Pappalysin-1 mrna, sinsityotrofoblastlarda bol miktarda bulunur. ıgfbp-4 (PAPP-A) birçok biyo-hücrel sistemde ıgf'nin aktivitesini önler. ıgfbp-4'ün bölünmesi, bağlı ıgf'nin serbest kalmasına neden olduğu için, pappalysin-1, ıgfbp-4'ün inhibitör etkilerini antagonize eder ve bu nedenle, ıgf'nin etkilerini artırır. Bu ilişki, pappalysin-1 eksikliği bulunan farelerin orantılı cüceler olduğunu [64] bulmakla desteklenir.

Klinik olarak down sendromlu, diğer kromozomal anormallikler ve advers gebelik sonuçları ile ilk üç aylık pappalysin-1 korelasyon düzeyleri arasındaki ilişkiyi tanımladı ve kullandı [65]. buna karşın, ıgf sisteminin kanser gelişiminde önemli olduğu konusundaki artan çalışmalar dikkate alındığında, pappalysin-1'in tümör büyümesinde de rol alabileceği gösterilmiştir [66].

PAPP-A'nın insan overinde dominant folikül seçiminin bir belirteci olduğu gösterilmiştir [67]. Aterosklerotik süreçlerde de rol aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. PAPP-A ekspresyonu, insan atero-sklerotik plaklarında, vasküler düz kas hücrelerindeki lezyonlarda belirgin şekilde artmıştır [68, 69]. Bu bulgulara paralel olarak, pappalysin-1 insan aterosklerotik hastalığının varlığının ve varlığının bir belirteci gibi görünmektedir.

2.2.3 Gebelik ve PAPP-A

PAPP-A gebelerde ilk olarak, yumurtlamadan yaklaşık 32 gün sonra yükselir, daha sonra hızlı bir şekilde artar (her 3 günde bir iki katına çıkar) ve ivmesi azalarak artmaya devam eder.

Elektroimmünoassayler sayesinde daha erken haftalarda yaklaşık 10 microgram / l seviyelerinde de tespit edilebilir.

Yetişkin erkek serum PAPP-A dolaşım seviyesi 8.03 ± 2.75 mIU / l'dir (ortalama \pm sd).

Maternal serum seviyesi artmış PAPP-A trizomi riskinde artış ile ilişkilidir. Düşük PAPP-A seviyeleri ise obstetrik komplikasyonlar ile ilişkili bulunmuştur.

2.2.3.1 PAPP-A ve Gebelik Komplikasyonları İlişkisi

2.2.3.1.1 Preeklampsi

Maternal morbidite ve mortalitenin temel nedenlerinden biri preeklampsidir. Preeklampsi 20. Hafta sonrasında ortaya çıkan hipertansiyona proteinürinin eşlik etmesidir. Preeklampsinin nedeni bilinmemekle birlikte tek kesin tedavisi bebeğin doğurtulmasıdır [70]. Preeklampsi gebeliğin en riskli komplikasyonlarından biridir, çünkü multisistemiktir anne ve bebeğin hayatının kaybına kadar varabilen komplikasyonlarla gidebilmektedir ve genellikle fetüste de ek komplikasyonlarla beraber olur.

Böylesi riskli bir komplikasyonun erken belirtecinin yetersiz olması gereken tedbirlerin erkenden alınmasını ve hastalığın önlenmesini yetersiz kılmaktadır. Gebelikle ilişkili plazma proteini-a (PAPP-A), patolojik ön tanıların iyi bilinen ilk trimester serum markerıdır. Ayrıca, maternal serum PAPP-A'nın fetal büyüme kısıtlaması ve preeklampsi gibi çeşitli komplikasyonlarda azaldığı bildirilmektedir [71].

Düşük maternal serum seviyelerine yol açan patolojik süreçler, hem trofoblast kütlelerinde hem fonksiyonda azalma ve ayrıca anormal plasental dolaşım içerebilir. PAPP-A'nın maternal serum konsantrasyonu, preeklampsi başlangıcından hemen sonra arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Üçüncü trimesterde preeklampsi kadınlarda, seviyeler yükselir. Hasarlı villus hücrelerinden kaçak ve koryonik villus hücrelerine zarar veren preeklampside kısa bir süre sonra, PAPP-A seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir [72]. Hamilelik sırasında, PAPP-A'nın büyük bir kısmı

plasental sinsityotrofoblastta sentezlenir ve terme kadar artmaya devam eder.

2.2.3.1.2 PAPP-A ve Gestasyonel Diyabet

GDM ile birinci trimester düşük PAPP-A seviyeleri arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte bazı çalışmalar arada ilişki olmadığını göstermektedir. Bu konuda kesin kanıya henüz varılmamıştır.

2018 yılında Donovan ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde GDM'li gebelerin ilk trimester PAPP-A ve B-HCG değerlerinin normoglisemik gebelere göre daha düşük olduğu bulunmuştur [73].

2.2.3.1.3 PAPP-A, IUGR ve Preterm Doğum

2017 yılında Tahran'da yapılan bir çalışmaya göre düşük PAPP-A seviyeleri ile IUGR, preterm doğum ve gestasyonel hipertansiyon arasında ilişki olduğu bulunmuştur [74].

Yapılan çalışmalarda PAPP-A ile gebelik komplikasyonları arasında en sık ilişkili bulunan komplikasyon IUGR olmakla birlikte bazı çalışmalar preterm doğum ile PAPP-A arasında ilişki olmadığını göstermektedir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Temmuz 2017 ile Eylül 2018 tarihleri arasında hastanemizde doğum yapmış olup 11. ile 14. gebelik haftaları arasında hastanemizde veya dış merkezde birinci trimester tarama testi olan 2'li testini yaptıran ve düzenli gebelik takipleri olan gebeler dahil edildi. Bu gebelerin 2'li testte bakılan biyokimyasal belirteçler olan serum B-HCG ve PAPP-A değerleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki değerlendirildi. Gebelik komplikasyonları olarak; oligohidramniyoz, polihidramniyoz, preterm doğum (<37. gebelik haftası), intrauterin büyüme geriliği (IUGR), gestasyonel diyabet, preeklampsi/gestasyonel hipertansiyon, makrozomi, gebelik kolestazi ve plasenta previa araştırıldı. Kromozomal ve/veya fetal anomali tespit edilen gebeler ile çoğul gebelikler çalışmaya alınmadı.

Çalışmamız için, Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 2017/0223 karar no ile onay alındı. Tüm hastaların demografik bilgileri, birinci trimester tarama testi serum belirteçlerinden serbest β - HCG ve PAPP-A MOM değerleri, gebeliğe ait komplikasyonları, doğum şekli, bebek doğum kiloları ve bebeklerin anomali özellikleri kaydedildi. Gebeliğe ait komplikasyonlar, preterm doğum, gebeliğin hipertansif hastalığı, preeklampsi, oligohidramniyoz, polihidramniyoz, düşük doğum ağırlığı, gestasyonel diyabet ve IUGR olarak kaydedildi.

Gebeliğe bağlı hipertansiyon, 20. gebelik haftasından sonra 140/90 mmHg ve üzerinde kan basıncı olanlar kabul edilmiştir. Buna ek olarak 24 saatlik idrarda proteinüri miktarının 300 mg/gün üzerinde olanlar ise preeklampsi olarak değerlendirilmiştir. Gebeliği süresinde OGTT sonucu ile diyabet tanısı konulanlar GDM olarak alınmıştır. Diyabet tanısı American Diabetes

Association kriterlerine göre tanımlanmıştır (94). 50 gram glukoz yükleme testinde bakılan 1. Saat kan şekeri >140 mg/dl olması anormal olarak değerlendirilmiştir ve takiben 100 gram glukoz tolerans testi yapılmış ve normal değerler ise sırasıyla açlık, 1. 2. 3. Saat tokluk olmak üzere 95, 180, 155, 140 mg/dl olarak belirtilmiştir. 2 veya 2'den fazla anormal sonucu olanlar GDM olarak kabul edilmektedir. IUGR tanısı için tahmini doğum ağırlığı 10. persentil altında olanlar kabul edildi. 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumlar preterm doğum olarak değerlendirildi. Oligohidramnion, doğum için başvurduğunda dört kadranda toplam AFİ miktarı 50 mm altında olanlar kabul edildi. Polihidramnion tanısı AFİ'si 240 mm üstünde olanlar kabul edildi.

Hastane biyokimya laboratuvarında immulite 1000 analizatöründe kemiluminesans metodu ile immulite kitleri kullanılarak anne serumunda ölçülen PAPP-A değerleri ve serbest β -hcg değerleri prisca paket yazılım programıyla perinatoloji polikliniğince doldurulan ikili test formundaki bilgiler kullanılarak düzeltilmiş ortancanın katları (MOM) multiple of median değerleri hesaplanmıştır.

Çalışma verileri SPSS bilgisayar programı kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel analiz olarak tanımlayıcı istatistikler (frekans, yüzde dağılımı, ortalama, ortanca vb.) kullanıldı. Karşılaştırmalı analizlerde independent t-testi ve mann-whitney-u testi kullanıldı. Bağımlı değişkenler, PAPP-A MOM ve serbest β -HCG MOM ile diğer parametreler arasındaki ilişki pearson korelasyon testi ile bulundu. Maternal serum PAPP-A ve serbest β -hcg seviyelerinin gebelik haftasına göre belirlenmiş olan yaşa göre düzeltilmiş MOM değerlerinin istenmeyen gebelik sonuçları ile ilişkisini analiz etmede receiver operator characteristic curve analysis (ROC) analizi yapıldı. Ortalamalar ortalama \pm standart sapma ile ortancalar ise min-max değerleri ile birlikte verilmiştir. %95 güven aralığında (ga)=1 anlamsız, $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

İstenmeyen gebelik sonuçlarının veri sayılarının normal dağılıma uygun olup olmadığı one-sample kolmogorov-smirnov testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza toplam 164 gebe dahil edildi. Kişiler ile doğum amacıyla yapılan hastane yatışında görüşülüp ikili test verileri ve gebeliğe ilişkin komplikasyon durumu, anne yaşı, doğum haftası, bebek doğum kilosu, doğum şekli, sigara kullanımı gibi parametreler kaydedildi.

Parametrelerimizin normal dağılım gösterip göstermediği one sample kolmogorov-smirnov testi ile analiz edilerek değerlendirildi. Buna göre örneklemimizin PAPP-A, serbest B-HCG, PAPP-A MoM, serbest B-HCG MoM, bebek ağırlığı (gr), gravida, parite, abortus ve küretaj sayısı, tarama testinin yapıldığı usg haftası, komplikasyon sayısı, anne yaşı parametrelerinin normal dağılım göstermediği saptandı.

Çalışmamızda nominal ölçülen parametrelerin kendi içerisinde farklılık gösterip göstermediği açısından analiz edildi. Buna göre: sigara içme durumu (112,780), önceki gebeliğinde komplikasyon olma durumu (137,195), bu gebeliğindeki komplikasyon çeşitlerinden oligohidramnioz (116,122), IUGR (133,561), hipertansiyon (133,561), GDM (122,951), polihidramnioz (140,878), makrozomi (152,220), bunların dışında kalan komplikasyonlar; “komplikasyon diğerleri” (126,439), komplikasyon varlığı (47,220) açılarından birbirinden farklı olduğu tespit edildi. Bu değerlerin hepsi için ki-kare değerleri 152,220 ile 47,220 arasında değişirken; bu parametrelerin hepsi için $p < 0,001$ olarak saptandı.

Ancak “doğum şekli” parametresi değerlendirildiğinde çalışmamızdaki bireylerin birbirinden farklı olmadığı saptandı (ki-kare= 0,390; $p=0,532$).

Tanımlayıcı istatistikler

Yaş, bebek kilosu, gravida, parite, abortus, küretaj, usg haftası, PAPP-A, serbest B-HCG, PAPP-A mom, serbest B-HCG mom, komplikasyon sayısı açılardan olguların tanımlayıcı istatistikleri ve ilgili histogram dağılımı ve yüzde çubuk grafikleri aşağıda gösterilmektedir.

164 olguya ait ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerler gösterilmektedir.

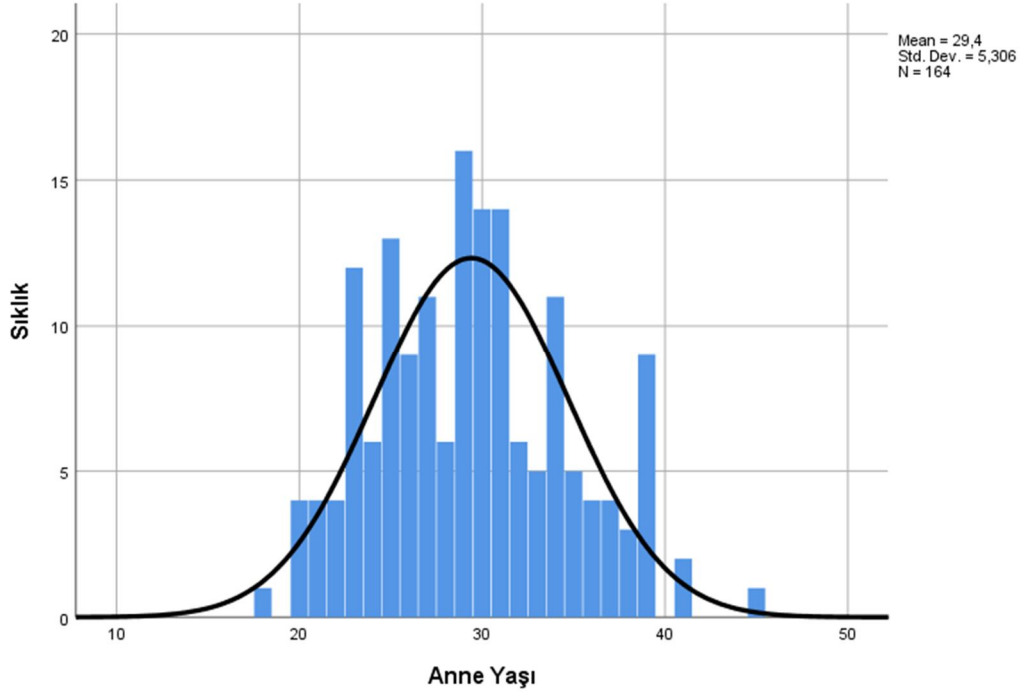
164 olgunun ortalama yaşı 29.4 ± 5.3 olarak bulundu ve 39 gebede komplikasyon görüldü. Toplam komplikasyon sayısı ise 57 idi. En sık görülen komplikasyon oligohidramniyoz en az sıklıkla görülen komplikasyonlar HELLP, plasenta previa ve gebelik kolestazı idi. Çalışmadaki gebelerin ortalama PAPP-A değeri 2714 ± 1677 ng/ml ve 0.96 ± 0.51 MoM iken serbest BHCG değerleri ise 40.7 ± 28.6 mIU/ml ve 1.1 ± 0.78 MoM olarak bulundu.

Ortalama bebek ağırlığı 3336 ± 469 gr'dı. Gebelerin ortalama gravidası 2.1 ± 1.1 , paritesi 0.91 , 0.21 ± 0.5 , 0.03 ± 0.2 ve komplikasyon sayısı 0.34 ± 0.67 idi.

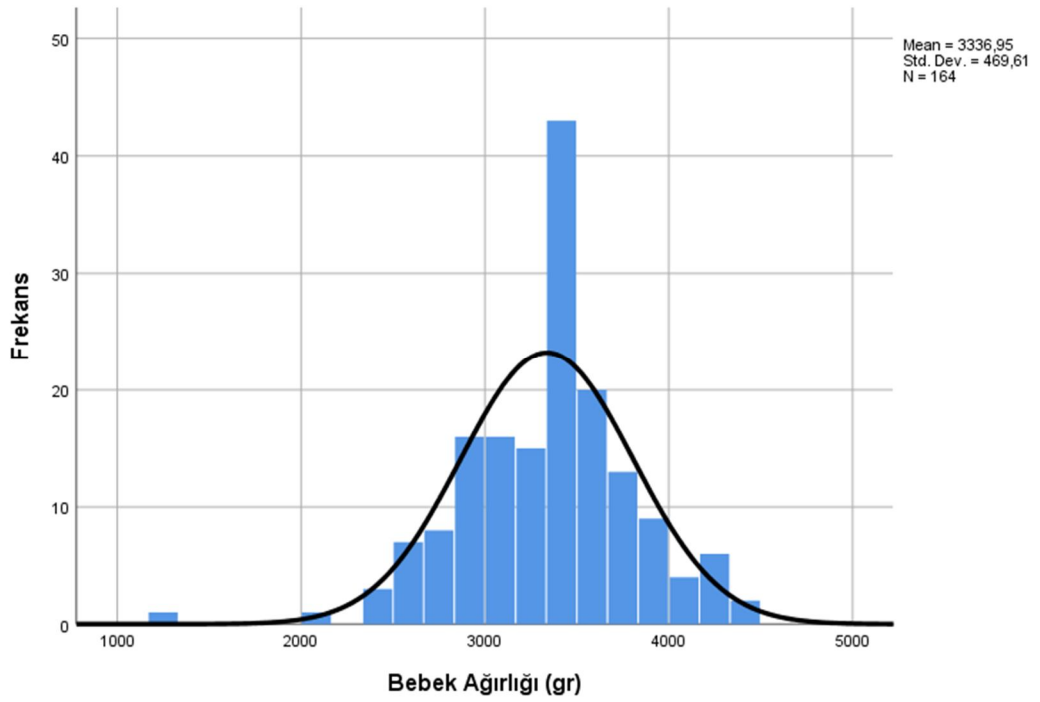
Tablo 4.1: Tanımlayıcı İstatistikler

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma	Medyan
Anne yaşı	164	18	45	29,40	5,31	29,00
Bebek ağırlığı (gr)	164	1235	4500	3336,95	469,61	3341
Gravida	164	1	9	2,18	1,17	2
Parite	164	0	6	0,91	0,91	1
Abort	164	0	2	0,21	0,501	0
Küretaj	164	0	2	0,03	0,21	0
Usg hafta	164	11	14	12,65	0,76	13
PAPP-A	164	385	12412	2714,25	1677,23	2288
Serbest B-HCG	164	8	184	40,78	28,62	32,5
PAPP-A mom	164	0,25	3,32	0,96	0,51	0,83
Serbest B-HCG mom	164	0,25	5,88	1,10	0,78	0,91
Komplikasyon sayısı	164	0	3	0,34	0,67	0
Valid n (listwise)	164					

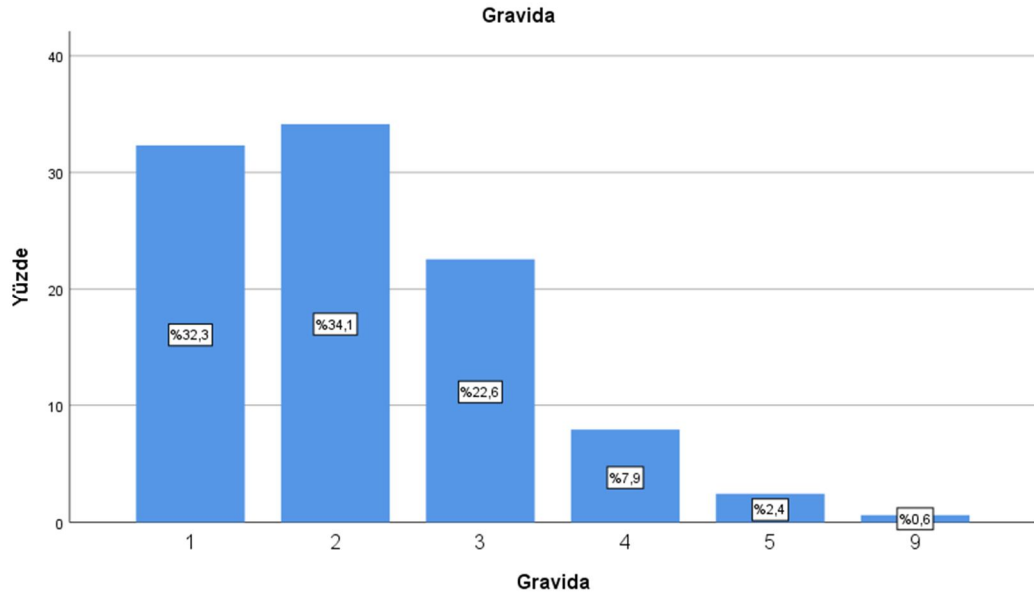
164 olguya ait ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerler Tablo 4.1' de gösterilmektedir.



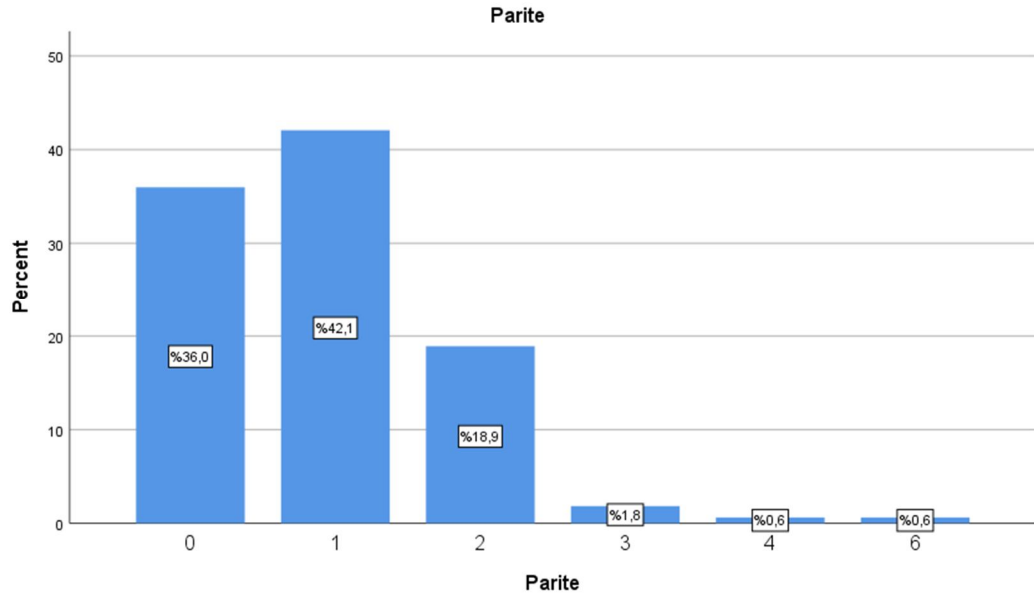
Şekil 4.1: Anne yaşı histogram grafiği



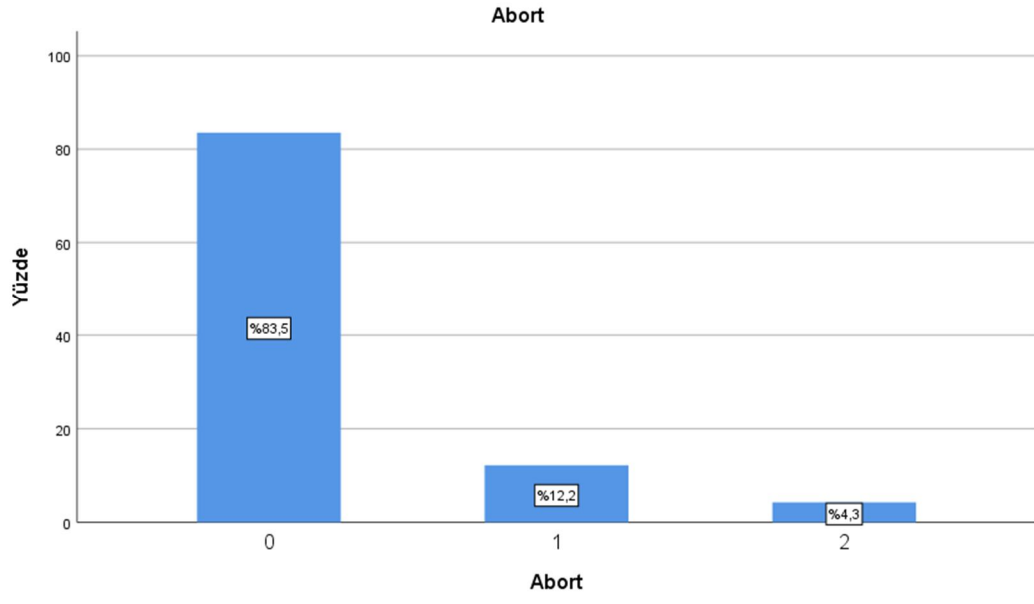
Şekil 4.2: Bebek ağırlığı histogram grafiği



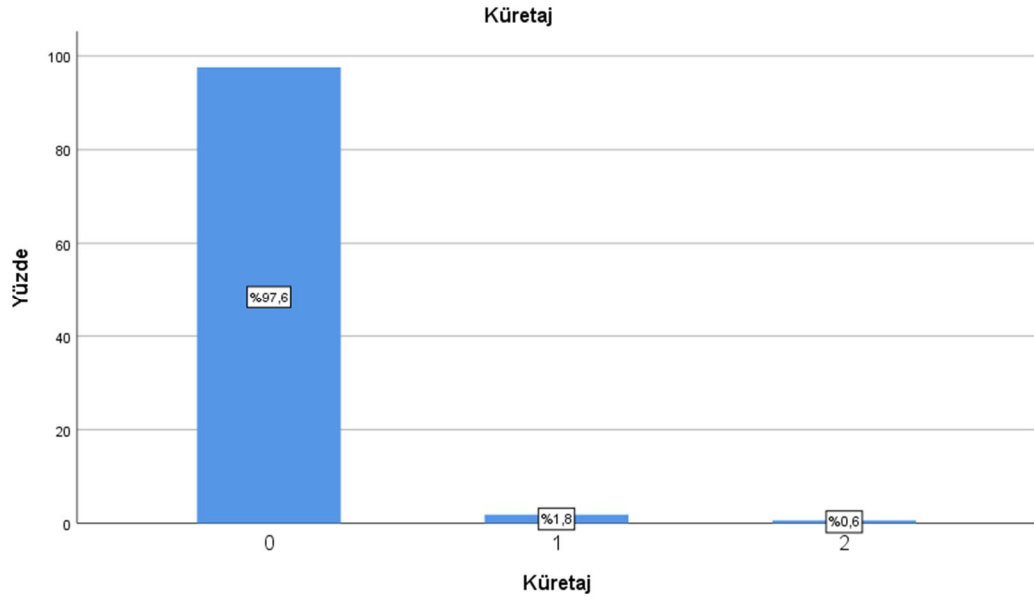
Şekil 4.3: Olguların gravida sayılarının yüzdeleri



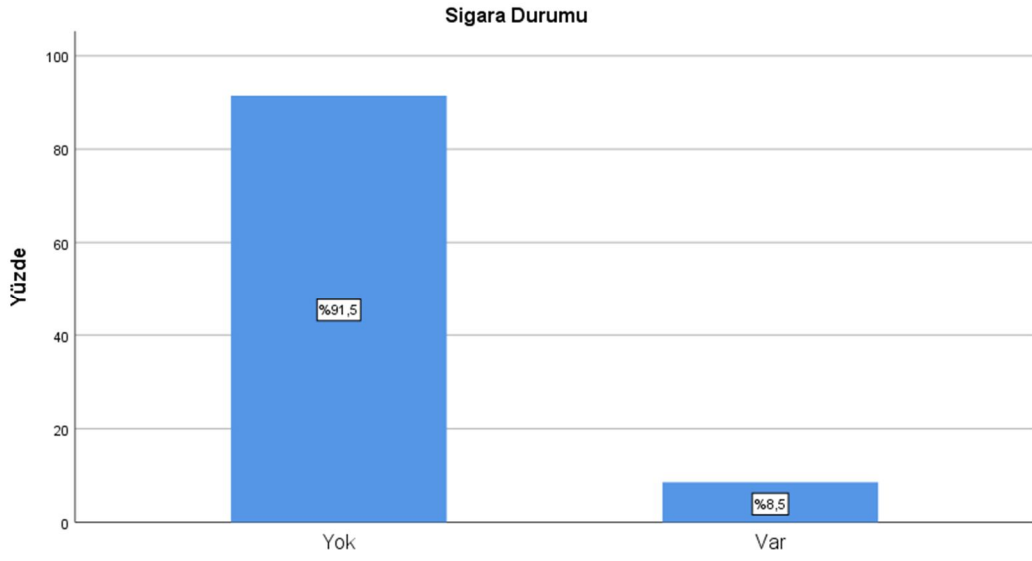
Şekil 4.4: Olguların parite sayılarının yüzdeleri



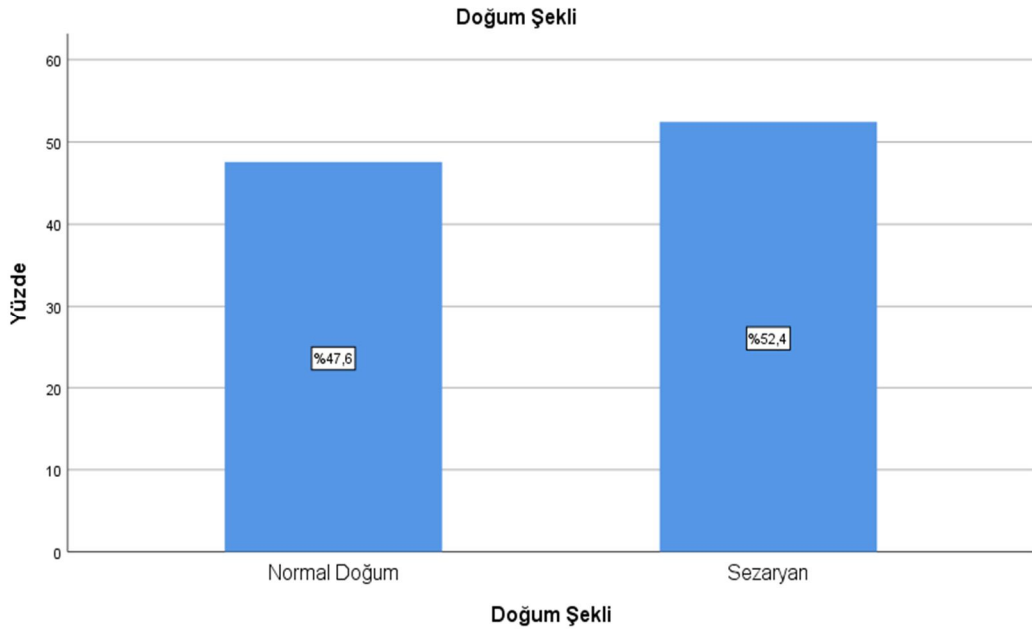
Şekil 4.5: Olguların abort sayılarının yüzdeleri



Şekil 4.6: Olguların küretaj sayılarının yüzdeleri



Şekil 4.7: Olguların sigara içmelerine göre yüzdeleri



Şekil 4.8: Olguların doğum şekillerine göre yüzdeleri

Olguların % 52 'si sezaryan %48'i ise normal vajinal yolla doğum yaptığı bulundu.

Tablo 4.2: Komplikasyon varlığına göre değişkenlerin istatistiksel analizi

Değişken	Komplikasyon Varlığı	N	Ortalama sıralama	Sıralama toplamı
PAPP-A MOM	Yok	125	82,04	10254,5
	Komplikasyon Var	39	83,99	3275,5
	Total	164		
Serbest B-HCG MOM	Yok	125	82,16	10307
	Komplikasyon Var	39	83,60	3223
	Total	164		
Anne Yaşı	Yok	125	80,30	10037,5
	Komplikasyon Var	39	89,55	3492,5
	Total	164		
Bebek Ağırlığı (gr)	Yok	125	82,40	10300,5
	Komplikasyon Var	39	82,81	3229,5
	Total	164		
Gravida	Yok	125	82,24	10280
	Komplikasyon Var	39	83,33	3250
	Total	164		
Parite	Yok	125	82,30	10288
	Komplikasyon Var	39	83,13	3242
	Total	164		
Abort	Yok	125	82,21	10276
	Komplikasyon Var	39	83,44	3254
	Total	164		
Küretaj	Yok	125	83,12	10390,5
	Komplikasyon Var	39	80,50	3139,5
	Total	164		
USG hafta	Yok	125	82,81	10351
	Komplikasyon Var	39	81,51	3179
	Total	164		
PAPP-A	Yok	125	82,85	10356
	Komplikasyon Var	39	81,38	3174
	Total	164		
Serbest B-HCG	Yok	125	82,15	10269
	Komplikasyon Var	39	83,62	3261
	Total	164		

Tablo 4.3: Komplikasyonu olan ve olmayan olguların bazı değişkenler açısından karşılaştırmalı istatistiksel analizi

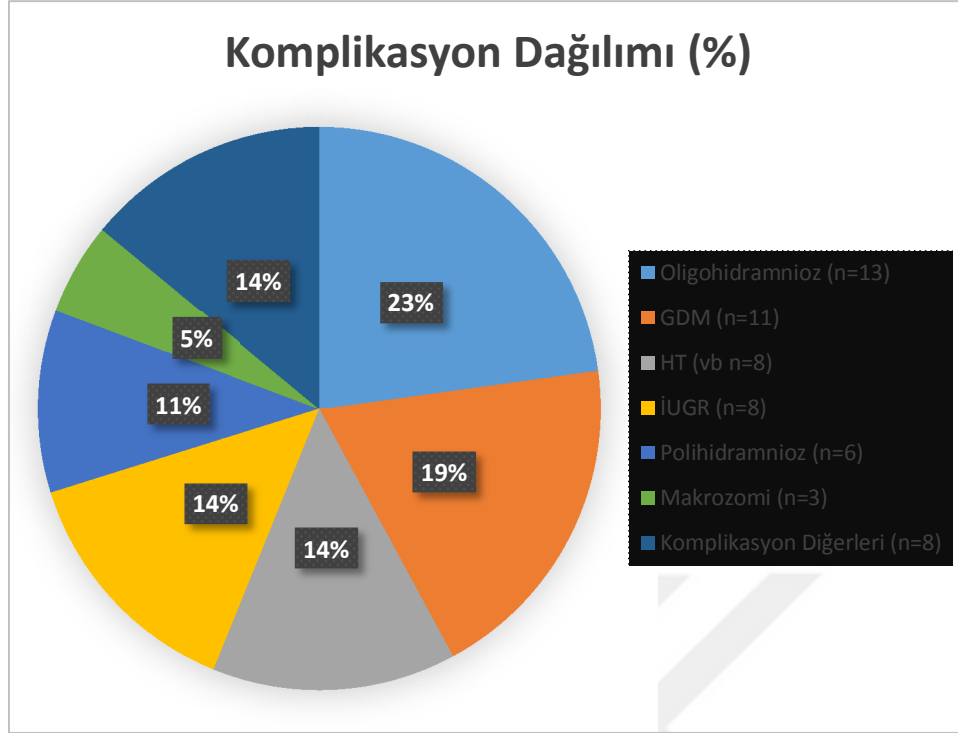
	Mann-whitney u	P değeri	Anlamlılık
PAPP-A mom	2367,5	0,823	Anlamsız
Serbest B-HCG mom	2394,5	0,983	Anlamsız
Anne yaşı	2162,5	0,287	Anlamsız
Bebek ağırlığı (gr)	2425,5	0,963	Anlamsız
Gravida	2405	0,896	Anlamsız
Parite	2413	0,919	Anlamsız
Abort	2401	0,827	Anlamsız
Küretaj	2359,5	0,260	Anlamsız
Usg hafta	2399	0,870	Anlamsız
PAPP-A	2394	0,867	Anlamsız
Serbest B-HCG	2394	0,867	Anlamsız

Yukarıdaki iki tablodan da anlaşılacağı üzere olguların komplikasyonun ne olduğundan bağımsız olarak varlığı açısından değerlendirme yapılmıştır.

Özetle PAPP-A mom, serbest B-HCG mom, anne yaşı, bebek ağırlığı (gr), gravida, parite, abortus, küretaj, usg hafta, PAPP-A, serbest B-HCG değişkenlerinin komplikasyon olanlar ve komplikasyon olmayanlar arasında farklı olup olmadığı analiz edildi. Sonuç olarak bu değişkenlerin hiçbirinin iki grup arasında farklı olmadığı saptandı.

Ayrıca komplikasyon varlığı ile PAPP-A mom, serbest B-HCG mom, anne yaşı, bebek ağırlığı (gr), gravida, parite, abortus, küretaj, usg hafta, PAPP-A, serbest B-HCG arasındaki ilişki Spearman's rho korelasyonu ile analiz edildi. Bu değişkenlerin hiçbirisi ile komplikasyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Yani komplikasyon varlığı yukarıdaki değişkenler ile ne ilişkili bulundu ne de değişkenlerin hiçbirisi komplikasyon olan ve olmayan gruplar arasında farklı olarak saptandı.



Şekil 4.9: Olguların komplikasyon dağılımları

Yukarıdaki şekilde 164 olgu arasındaki 39 farklı olguda toplam 57 adet komplikasyon, türlerine göre yüzde dağılımı ile görülmektedir. Buna göre en fazla oligohidramnioz komplikasyonuna rastlanmıştır. Diğer olarak belirtilen komplikasyon ise plasenta previa, preterm doğum (29. Ve 33. gebelik haftasında doğum yapan 2 olgu), plasenta dekolmanı, HELLP, akut fetal distress ve gebelik kolestazi komplikasyonlardan oluşmaktadır. Bu komplikasyonların örneklemimizde görülme sıklığı çok az olduğu için diğer komplikasyonlar olarak sınıflandırıldılar. Plasenta previa 1 olguda, preterm doğum 2 olguda, gebelik kolestazi 1 olguda, plasenta dekolmanı 1 olguda, HELLP 1 olguda, akut fetal distress 2 olguda olmak üzere gözlenmlenen toplam 8 komplikasyon, 'diğer komplikasyonlar' olarak değerlendirildi.

Oligohidramnioz 13 olguda, GDM 11 olguda, GHT 8 olguda, İUGR 8 olguda, polihidramnioz 6 olguda, makrozomi ise 3 olguda gözlendi.

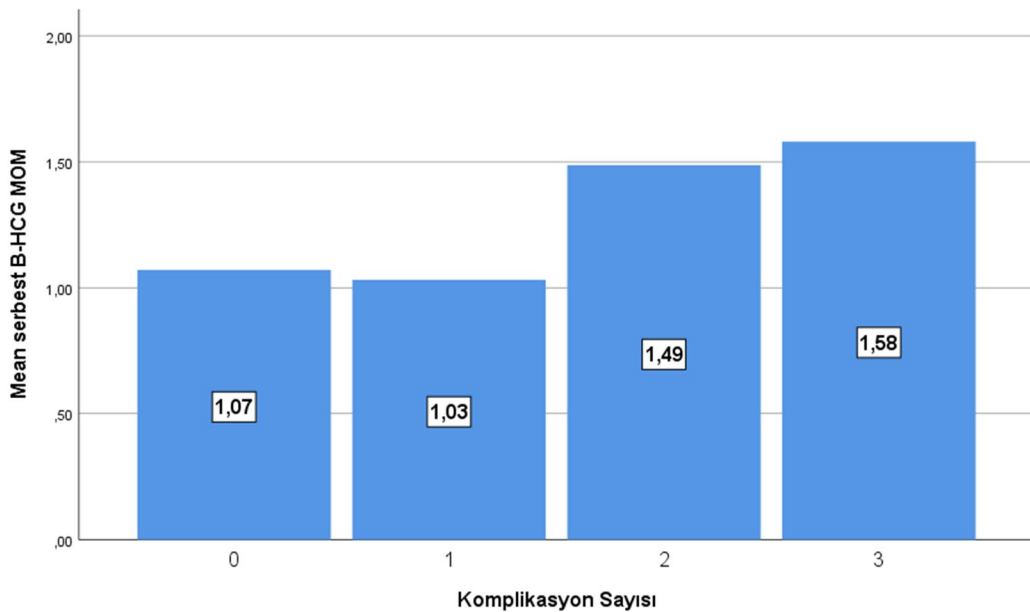
Tablo 4.4: Komplikasyon varlığının diğer değişkenler ile olan korelasyonu

Korelasyonlar	Spearman's rho		
	Komplikasyon varlığı		
	Korelasyon Katsayısı	p değeri	N
Sigara durumu	0,034	0,662	164
Doğum şekli	0,130	0,096	164
Önceki gebelik komplikasyonu	-0,047	0,549	164
Oligohidramnioz	0,472**	0,001	164
IUGR	0,339**	0,001	164
Gestasyonel hipertansif hastalıklar	0,405**	0,001	164
GDM	0,480**	0,001	164
Polihidramnioz	0,349**	0,001	164
Makrozomi	0,244**	0,001	164
Komplikasyon diğerleri	0,339**	0,001	164

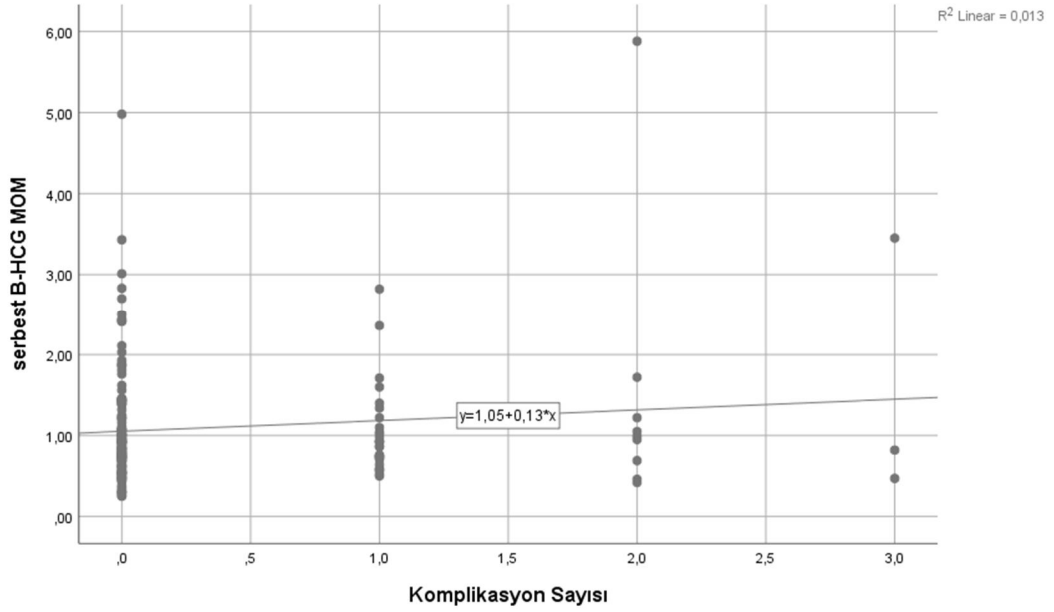
** Komplikasyon varlığı ile istatistiksel olarak anlamlıdır.

Yukarıdaki komplikasyon varlığının diğer değişkenler ile olan korelasyonu tablosundan anlaşılacağı üzere korelasyon gücü bakımından sırasıyla GDM, oligohidramnioz, hipertansiyon (ve preeklampsi), polihidramnioz, IUGR, komplikasyon diğerleri, makrozomi değişkenleri ile istatistiksel olarak anlamlı olarak ilişkili bulundu.

Komplikasyon varlığının sigara durumu, doğum şekli, önceki gebelik komplikasyonu değişkenleri ile ilişkili olmadığı saptandı.

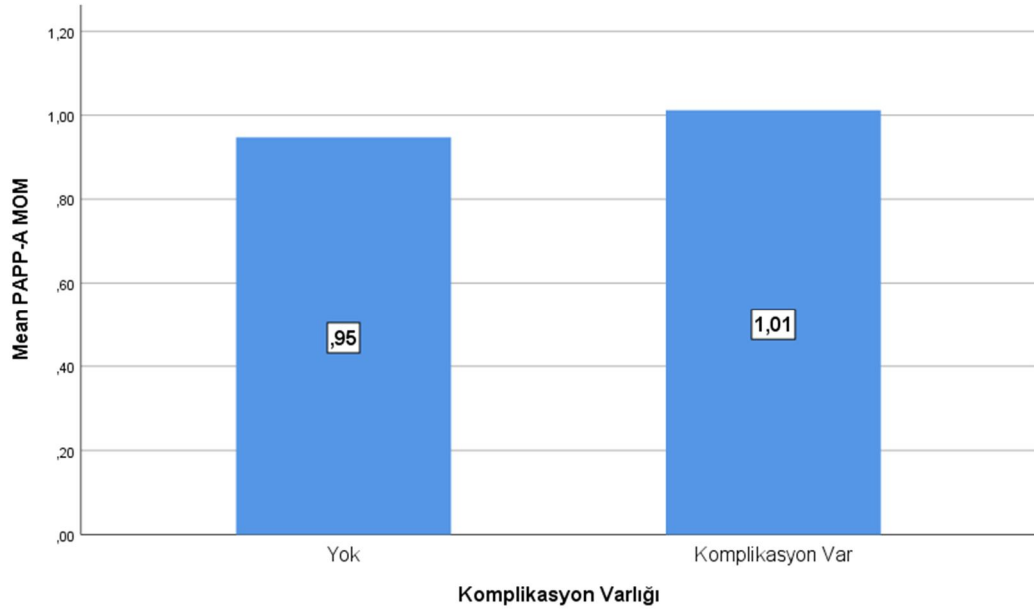
**Şekil 4.10:** Bir hastadaki toplam komplikasyon sayısı ve B-HCG MOM ortalamaları

1 adet komplikasyonu olan gebelerde B-HCG MOM değeri 2 ve 3 adet komplikasyonu olanlara göre daha düşük bulundu ancak bu veri istatistiksel olarak anlamlı değildir. 1 komplikasyonu olanlarda ortalama B-HCG MOM değeri 1.0, 2 adet komplikasyonu olanlarda B-HCG MOM 1.49 ve 3 adet komplikasyonu olanlarda 1.58 olarak bulunmuştur.



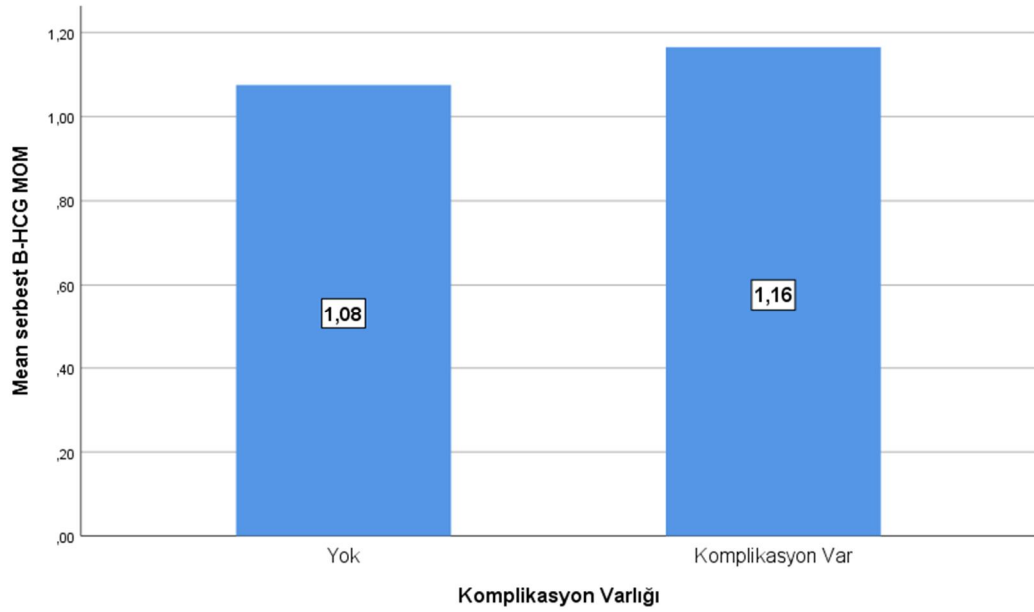
Şekil 4.11: Bir hastadaki toplam komplikasyon sayısı ve B-HCG MOM saçılma grafiği

Yukarıdaki toplam komplikasyon sayısı ve B-HCG MOM saçılma grafiğinde komplikasyon sayısı ile B-HCG MOM değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olmadığı gösterilmektedir.



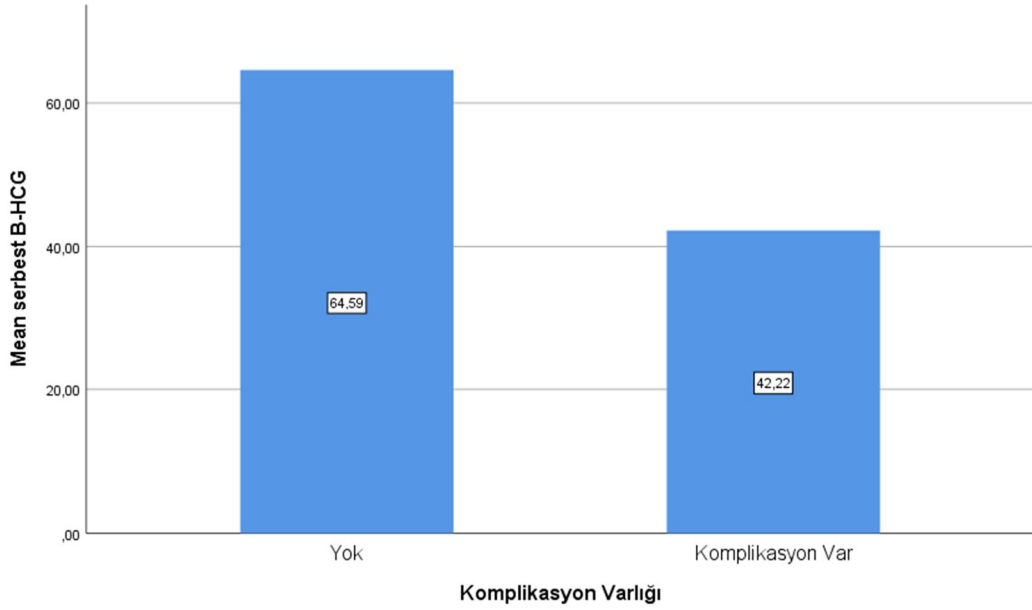
Şekil 4.12: Komplikasyon varlığına göre PAPP-A MOM ortalamaları

Herhangi bir veya birden çok komplikasyonu olan olgularda ortalama PAPP-A MOM değeri 1.01 iken komplikasyonu olmayan olgularda 0.95 olarak bulundu. Bu veri istatistiksel olarak anlamlı değildir.



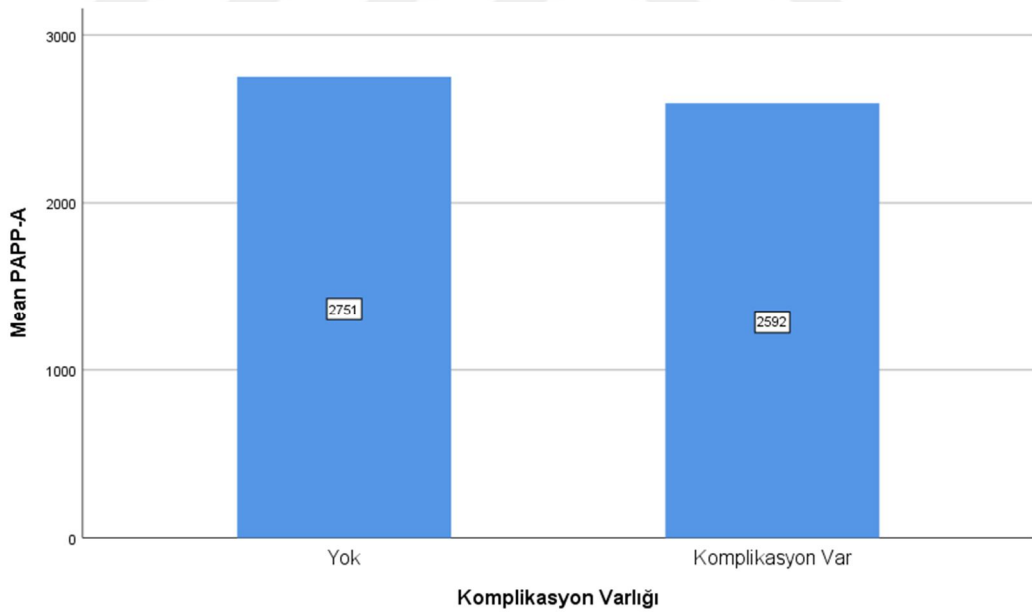
Şekil 4.13: Komplikasyon varlığına göre serbest B-HCG MOM ortalamaları

Herhangi bir veya birden çok komplikasyonu olan olgularda ortalama B-HCG MOM değeri 1.16 iken komplikasyonu olmayan olgularda 1.08 olarak bulundu. Bu veri istatistiksel olarak anlamlı değildir.



Şekil 4.14: Komplikasyon varlığına göre serbest B-HCG ortalamaları

Herhangi bir veya birden çok komplikasyonu olan olgularda ortalama B-HCG değeri 42 iken komplikasyonu olmayan olgularda 64 olarak bulundu.

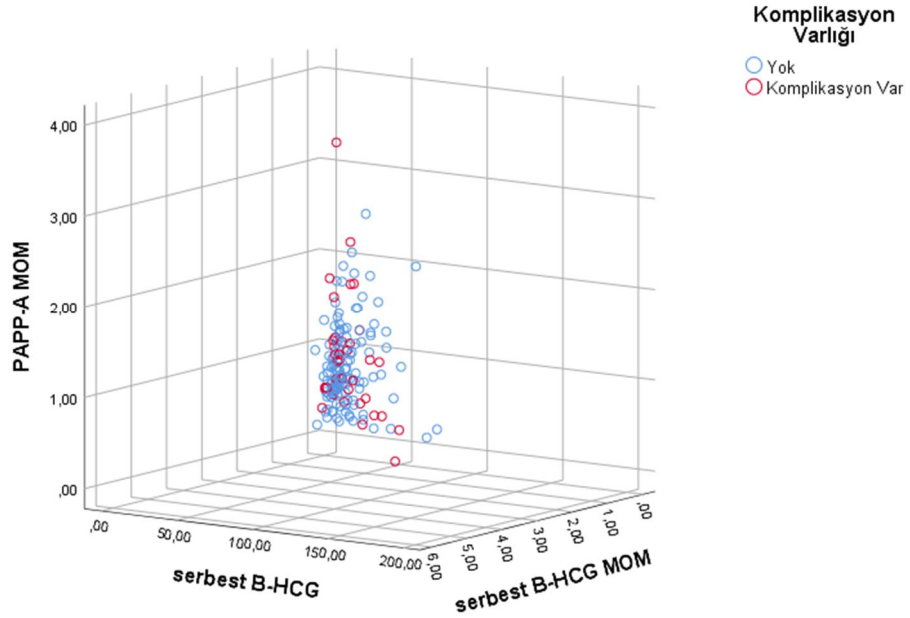
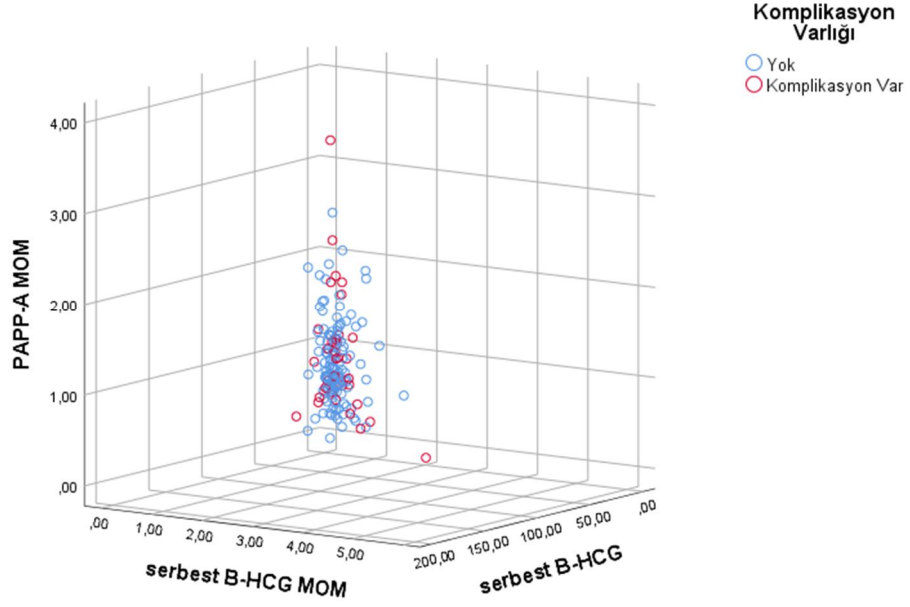


Şekil 4.15: Komplikasyon varlığına göre PAPP-A Ortalamaları

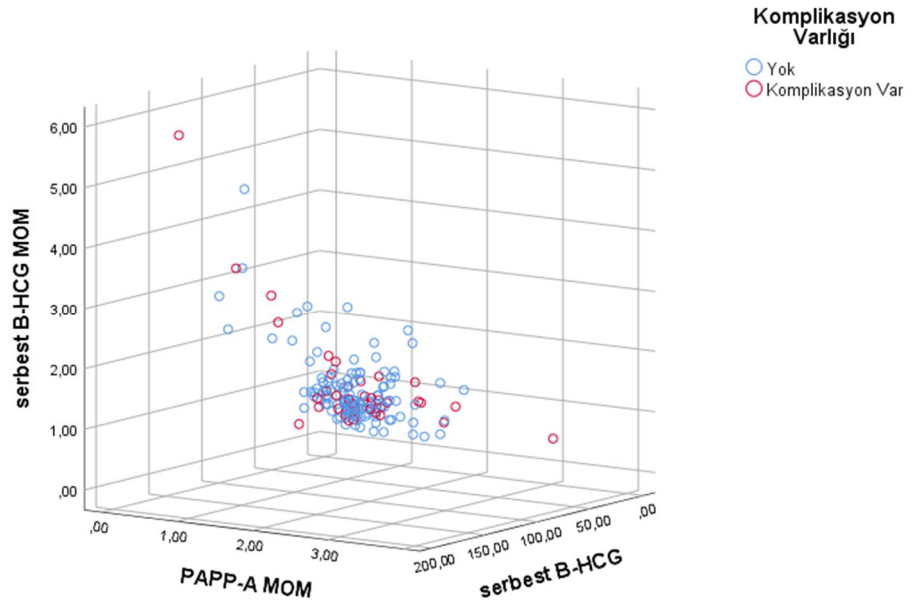
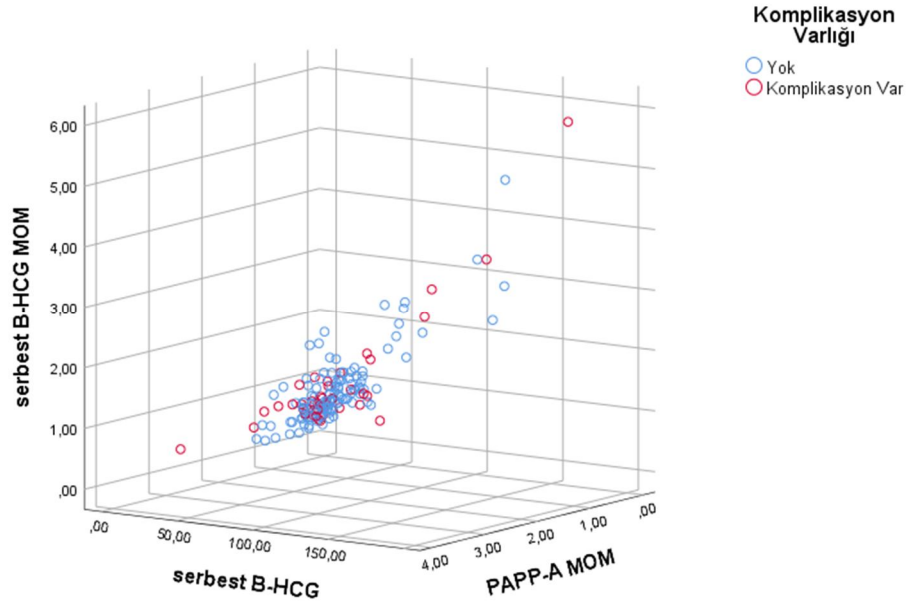
Herhangi bir veya birden çok komplikasyonu olan olgularda ortalama PAPP-A değeri 2592 iken komplikasyonu olmayan olgularda 2751 olarak bulundu.

Bulgular

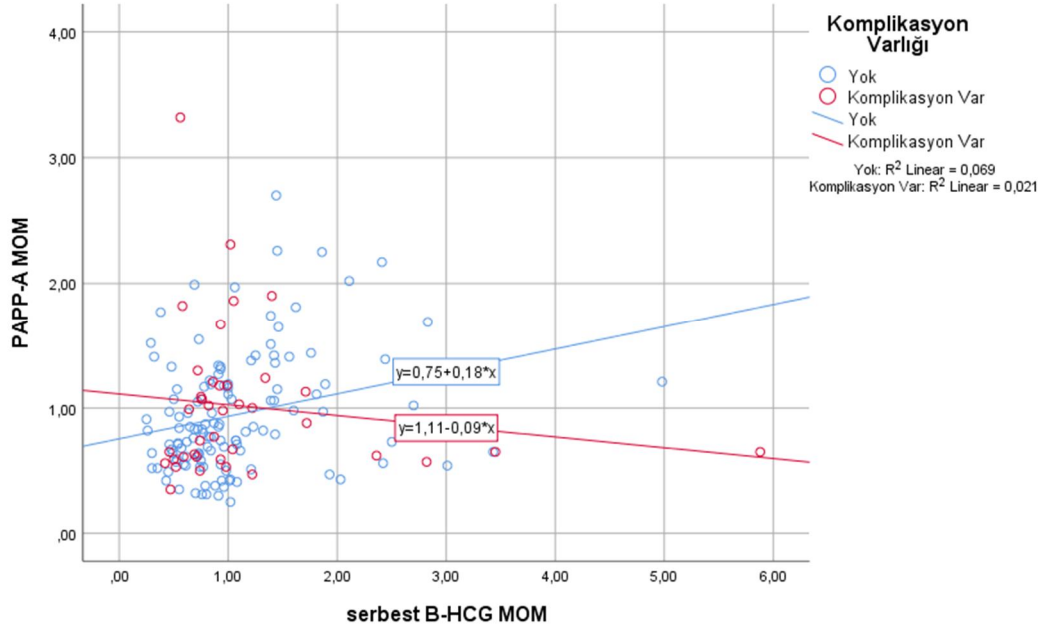
Komplikasyonu olan ve olmayan olguların 3 boyutlu analiz göstergeleri aşağıda olup, bu analizlerde B-HCG ve PAPP-A ortalamaları ve MoM değerleri karşılaştırıldı.



Şekil 4.16: Komplikasyon varlığına göre B-HCG ve PAPP-A ilişkisi saçılma grafiği



Şekil 4.16 (Devam): Komplikasyon varlığına göre B-HCG ve PAPP-A ilişkisi saçılma grafiği



Şekil 4.16 (Devam): Komplikasyon varlığına göre B-HCG ve PAPP-A ilişkisi saçılma grafiği

Komplikasyon varlığına göre yukarıdaki saçılma grafiğinde komplikasyonu olanlar ve olmayanlar arasında eğimlerin ters işaretli olduğu görülmektedir. B-HCG ve PAPP-A MOM değerleri açısından yapılan bu karşılaştırmada lineer R^2 0,02 olarak bulundu, bu değer güçlü bir ilişki olmadığını göstermektedir.

Çalışmanın korelasyon analizi

Çalışmanın değişkenleri arasındaki korelasyon ilişkisi incelenmiştir. Korelasyon analizi tablosuna göre değişkenler arasındaki ilişkinin gücü ve yönü pearson korelasyon katsayısı (r) ile değerlendirildi.

Buna göre pozitif değerler aynı yöndeki ilişkiyi, negatif değerler ise birbirine ters yöndeki ilişkiyi göstermektedir. İlişkinin gücü 0,10-0,25 arasında ise zayıf; 0,26-0,50 arasında ise orta; 0,51-1,0 ise güçlü olarak değerlendirilmiştir.

Mükerrer ilişkilerden ayrıca bahsedilmemektedir. Bir başka ifade ile “yaşın kronik hastalık sayısı” ile pozitif yönde ilişkisi olduğundan bahsedildikten

sonra “kronik hastalık sayısı yaş” ile pozitif ilişkisinin olduğundan bahsedilmedi.

- PAPP-A;
 - serbest B-HCG ile pozitif yönde orta derecede ilişkili ($r=0,324$; $p=0,003$),
 - PAPP-A mom ile pozitif yönde güçlü derecede ilişkili ($r=0,710$; $p=0,001$),
 - serbest B-HCG mom ile pozitif yönde orta derecede ilişkili ($r=-0,264$; $p=0,001$),
 - Doğum şekli ile negatif yönde (0: normal doğum; 1: sezaryen) zayıf derecede ilişkili ($r=-0,176$; $p=0,024$),
 - **Hipertansiyon (ve preeklampsi de dahil) ile negatif yönde zayıf derecede ilişkili ($r=-0,182$; $p=0,019$)**

Olduğu ve bu ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

- PAPP-A mom;
 - bebek ağırlığı (gr) ile pozitif yönde zayıf derecede ilişkili ($r=0,249$; $p=0,001$),
 - serbest B-HCG mom ile pozitif yönde orta derecede ilişkili ($r=-0,154$; $p=0,049$),
 - doğum şekli ile negatif yönde (0: normal doğum; 1: sezaryen) zayıf derecede ilişkili ($r=-0,223$; $p=0,020$),

olduğu ve bu ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

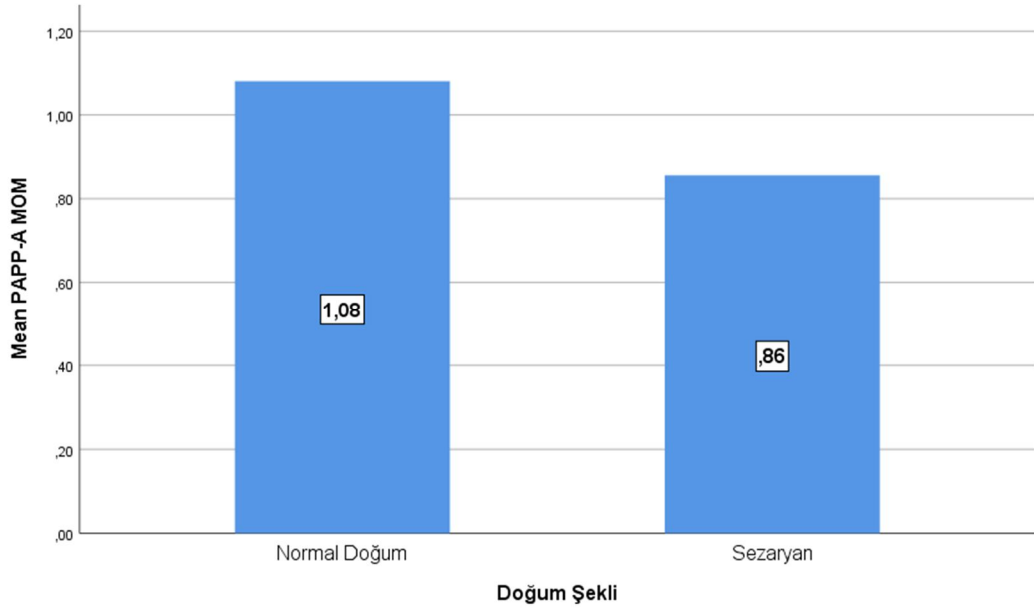
- serbest B-HCG;
 - bebek ağırlığı (gr) ile negatif yönde zayıf derecede ilişkili ($r=-0,188$; $p=0,016$),
 - gravida ile negatif yönde zayıf derecede ilişkili ($r=-0,185$; $p=0,018$),
 - PAPP-A ile pozitif yönde zayıf derecede ilişkili ($r=-0,229$; $p=0,001$),
 - serbest B-HCG mom ile pozitif yönde güçlü derecede ilişkili ($r=-0,878$; $p=0,001$),

- PAPP-A mom ile pozitif yönde güçlü derecede ilişkili ($r=0,154$; $p=0,049$),

olduğu ve bu ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

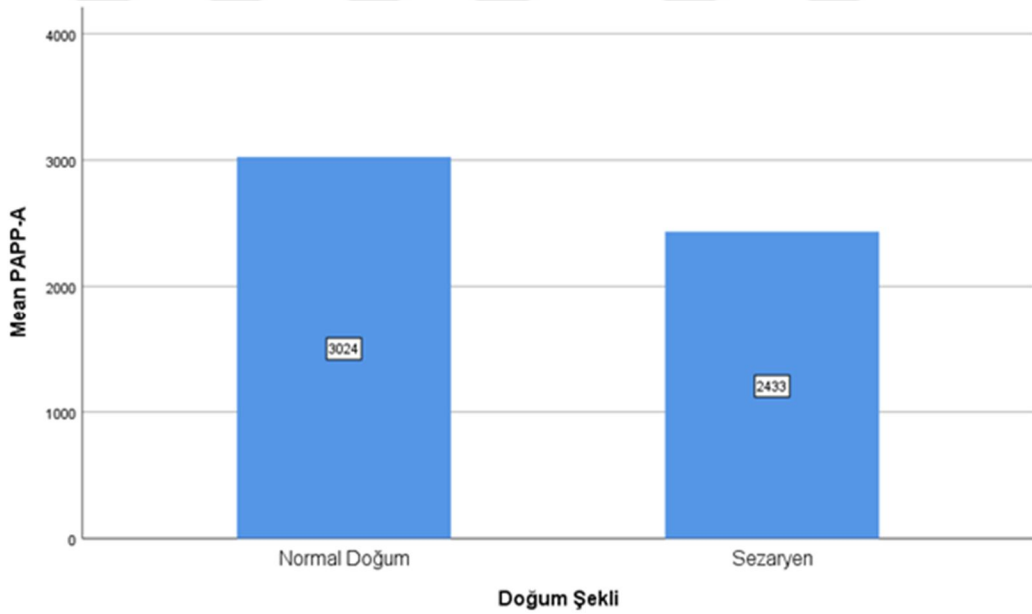
- serbest B-HCG mom;
 - Gravida ile negatif yönde zayıf derecede ilişkili ($r=-0,164$; $p=0,036$),
 - PAPP-A ile pozitif yönde orta derecede ilişkili ($r=0,263$; $p=0,001$)
 - Hipertansiyon (ve preeklampsi de dahil) ile pozitif yönde orta derecede ilişkili ($r=0,236$; $p=0,002$) olduğu ve bu ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.
- yaşın;
 - gravida ile pozitif yönde orta derecede ilişkili ($r=0,326$; $p=0,001$),
 - parite ile pozitif yönde orta derecede ilişkili ($r=0,343$; $p=0,001$)
 - küretaj ile pozitif yönde zayıf derecede ilişkili ($r=-0,164$; $p=0,036$),
 - doğum şekli ile pozitif yönde (0:normal doğum; 1: sezaryen) zayıf derecede ilişkili ($r=0,195$; $p=0,012$),
 - GDM ile pozitif yönde zayıf derecede ilişkili ($r=-0,187$; $p=0,017$) olduğu ve bu ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.
- bebek ağırlığının;
 - gravida, abortus, PAPP-A mom, polihidramnion ile pozitif
 - serbest B-HCG, IUGR, hipertansiyon (ve preeklampsi de dahil), komplikasyon diğerleri ile negatif yönde olduğu ve bu ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.
- küretaj;
 - anne yaşı, gravida ile pozitif yönde ilişkili olduğu ve bu ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

- USG test haftasının;
 - PAPP-A ile pozitif yönde ilişkili olduğu ve bu ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.
- oligohidramnion;
 - IUGR ile pozitif yönde ilişkili olduğu ve bu ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.
- IUGR;
 - oligohidramnion ile pozitif
 - bebek ağırlığı (gr) ile negatif yönde ilişkili olduğu ve bu ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.
- hipertansiyon (preeklampsi de dahil);
 - serbest B-HCG, serbest B-HCG mom, GDM ile pozitif
 - bebek ağırlığı (gr), PAPP-A ile negatif yönde ilişkili olduğu ve bu ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.
- GDM;
 - anne yaşı, gravida, parite, hipertansiyon (preeklampsi de dahil), polihidramnion, makrozomi ile pozitif yönde ilişkili olduğu ve bu ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.
- polihidramnion;
 - bebek ağırlığı (gr), serbest B-HCG mom, GDM, makrozomi, ile pozitif yönde ilişkili olduğu ve bu ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.
- makrozomi;
 - bebek ağırlığı (gr), polihidramnion, GDM, ile pozitif yönde ilişkili olduğu ve bu ilişkilerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.



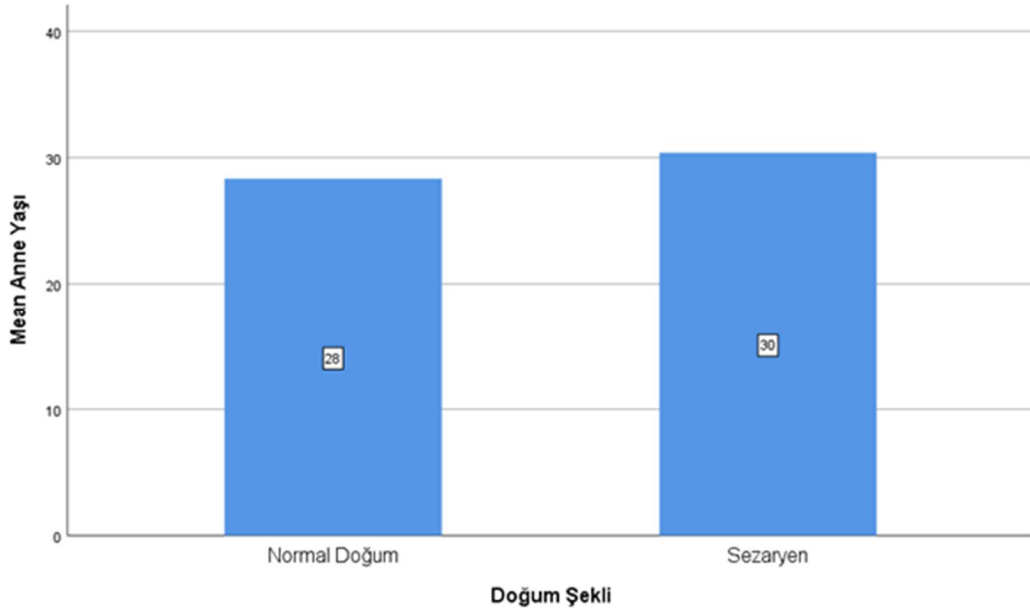
Şekil 4.17: Doğum şekline göre ortalama PAPP-A MOM değerleri

Normal vajinal yolla doğum yapan olgularda ortalama PAPP-A MoM değeri 1.08 iken sezaryan ile doğum yapanlarda 0.86 olarak bulundu.



Şekil 4.18: Doğum şekline göre ortalama PAPP-A değerleri

Normal vajinal yolla doğum yapan olgularda ortalama PAPP-A değeri 3024 iken sezaryan ile doğum yapanlarda 2433 olarak bulundu.



Şekil 4.19: Doğum şekline göre ortalama anne yaşı değerleri

Normal vajinal yolla doğum yapan olgularda ortalama anne yaşı 28 iken sezaryen ile doğum yapanlarda 30 olarak bulundu.

Biyokimyasal parametreler ve komplikasyonların ilişkisi

164 kişilik bir çalışmada 39 kişide komplikasyon olduğu yani hasta oldukları, 125 kişi de ise komplikasyon olmadığını yani bunların sağlıklı olduğunu biliyoruz. 13 olguda ise 2 veya daha fazla komplikasyon bir arada gözlemlendi.

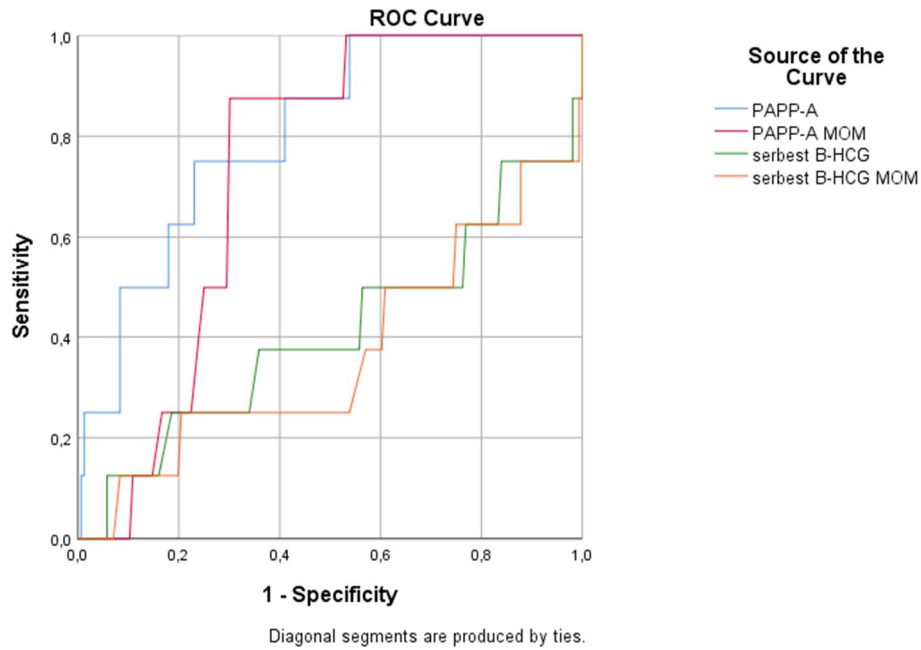
Çalışmadaki bireylerin hangi PAPP-A, hangi serbest B-HCG, hangi PAPP-A MOM, hangi serbest B-HCG MOM değerlerinde komplikasyonlara göre ROC analizi uygulanarak bu bireylerin hasta mı sağlıklı mı olduklarını tahmin etmek istedik. Bu sayede bu değerler için hangi kesme-cut-off değerini kullanarak bir sınır değer üzerinde ve altında olanları “teste göre hasta” ve “teste göre sağlıklı” kabul edeceğiz.

Testin hangi kesme değerinde yüksek duyarlılık (sensitivity) yani gerçek hastaları gösterebilme (pozitif çıkma); yüksek özgüllük (specificity) yani gerçek sağlamları gösterebildiğini (negatif çıkma) yukarıda sayılan değişkenler için analiz ettik. Olabilirlik oranı (likelihood ratio=lr+) denen ve testin duyarlılık ve özgüllüğünün maksimum olması gereken noktasına

karşılık gelen değişken değeri olguları 2'ye ayırabileceğimiz en ideal nokta olacaktır.

Daha küçük test sonucunun daha çok hipertansiyon pozitif olarak dizayn edildiği analizde hipertansiyon sonuçları ile PAPP-A değerleri arasındaki ilişkinin ROC analizi eğrisinde hipertansiyon sonuçları için istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış sensitivite ve azalmış yanlış pozitiflik saptadık (auc=0,807; p=0,003; %95ci=0,676-0,938).

Daha küçük test sonucunun daha çok hipertansiyon pozitif olarak dizayn edildiği analizde hipertansiyona sonuçları ile PAPP-A MOM değerleri arasındaki ilişkinin ROC analizi eğrisinde hipertansiyon sonuçları için istatistiksel anlamlı sayılabilecek şekilde artmış sensitivite ve azalmış yanlış pozitiflik saptadık (auc=0,730; p=0,028; %95ci=0,629-0,831).



Şekil 4.20: Hipertansiyon ile biyokimyasal parametrelerin ROC eğrisi

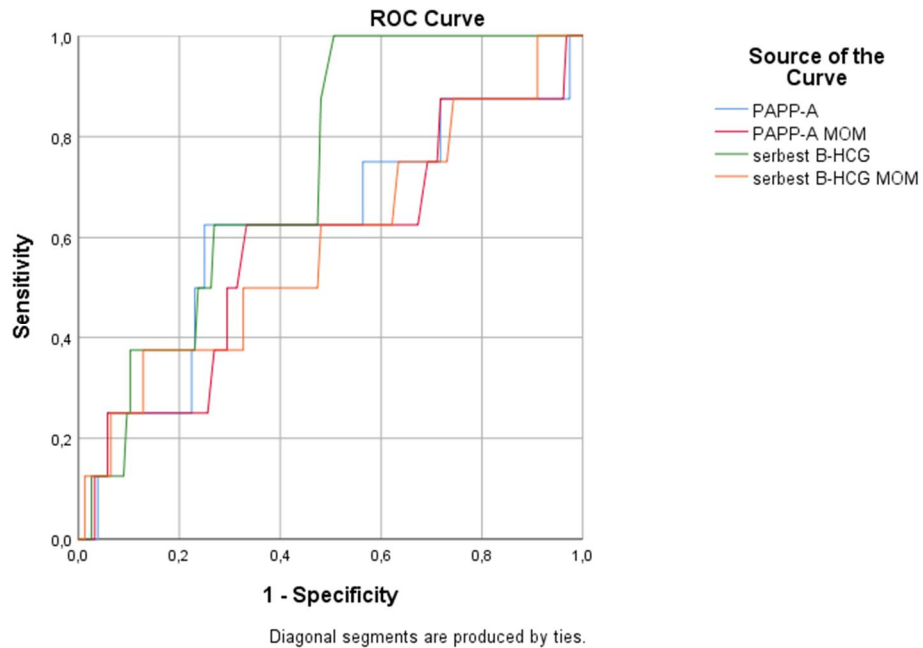
Tablo 4.5: Hipertansiyon ile biyokimyasal parametrelerin ROC analizi

Değişkenler	Area under the curve		P anlamlılık	%95 güven aralığı	
	Area	Std. Hata		Alt sınır	Üst sınır
PAPP-A	,807	,067	,003	,676	,938
PAPP-A mom	,730	,051	,028	,629	,831
Serbest B-HCG	,409	,122	,388	,170	,649
Serbest B-HCG mom	,368	,116	,208	,140	,596

Hipertansiyon sonuçları ile PAPP-A değerleri arasındaki ilişkinin kesme (cut off) değeri 729; duyarlılığı 0,25; özgüllüğü 0,99 ve olabilirlik oranı 19,5 olarak istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde saptadık.

Hipertansiyon sonuçları ile PAPP-A MOM değerleri arasındaki ilişkinin kesme (cut off) değeri 0,66 duyarlılığı 0,88 özgüllüğü 0,70 ve olabilirlik oranı 2,90 olarak istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde saptadık.

Daha yüksek test sonucunun daha çok IUGR pozitif olarak dizayn edildiği analizde serbest B-HCG değerleri ile IUGR sonuçları arasındaki ilişkinin ROC analizi eğrisinde serbest B-HCG değerleri için istatistiksel anlamlı şekilde artmış sensitivite ve azalmış yanlış pozitiflik saptadık (auc=0,729; p=0,029; %95ci=0,594-0,863).

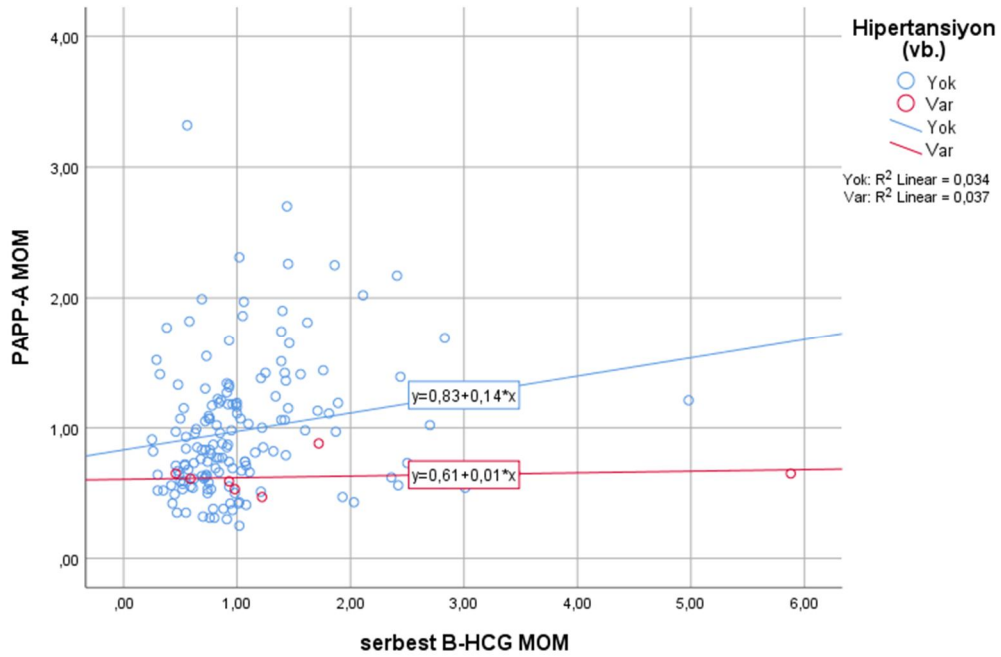
**Şekil 4.21:** IUGR ile biyokimyasal parametrelerin ROC eğrisi

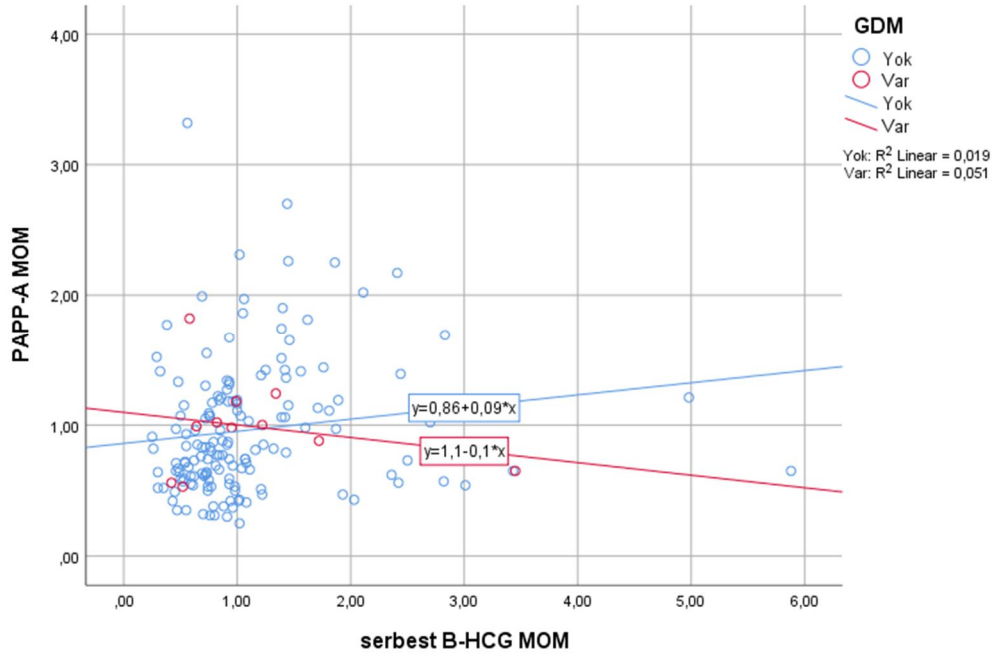
Tablo 4.6: IUGR ile biyokimyasal parametrelerin ROC analizi

Değişkenler	Area under the curve			%95 güven aralığı	
	Area	Std. Hata	P anlamlılık	Lower bound	Upper bound
PAPP-A	,618	,113	,262	,396	,839
PAPP-A mom	,583	,113	,427	,362	,805
Serbest B-HCG	,729	,069	,029	,594	,863
Serbest B-HCG mom	,616	,112	,395	,370	,809

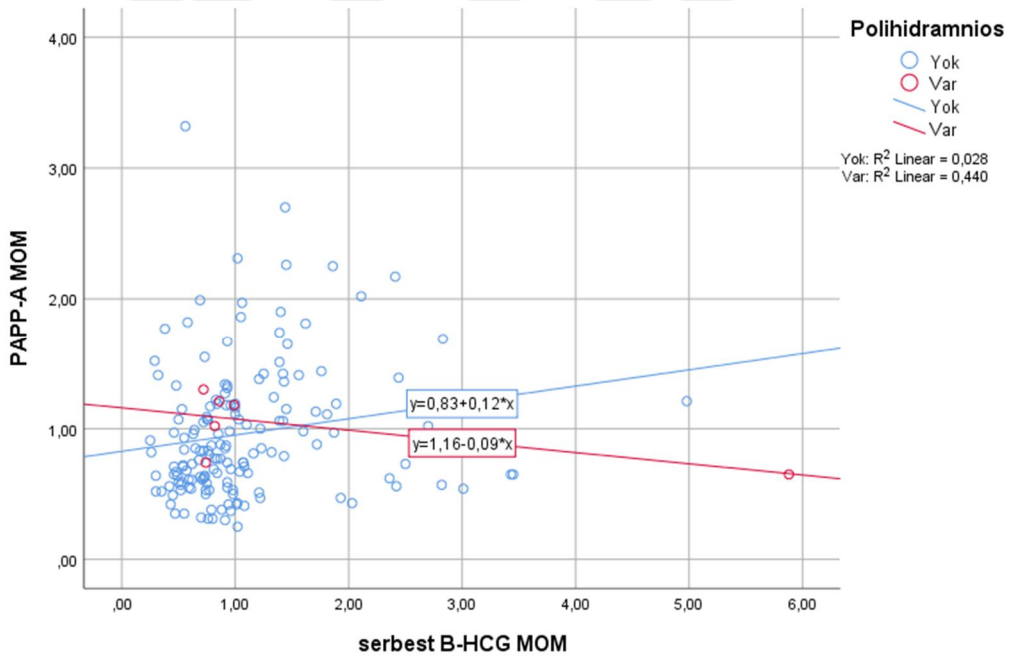
İUGR sonuçları ile serbest B-HCG değerleri arasındaki ilişkinin kesme (cut off) değeri 127 duyarlılığı 0,13 özgüllüğü 0,97 ve olabilirlik oranı 4,88 olarak istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde saptadık.

Bir kişide hastalık ön olasılığı düşükse; özgüllüğü yüksek, duyarlılığı düşük bir test: tanı koymakta yararlı olabilir, ama tanıyı ekarte etmekte daha yararlıdır. Ancak kişide hastalık ön olasılığı düşükse; özgüllüğü yüksek, duyarlılığı düşük bir test: ne tanı koymak için, ne de tanıyı ekarte etmek için yararlı değildir.

**Şekil 4.22:** Hipertansiyon ve biyokimyasal belirteçlerin ilişkisi

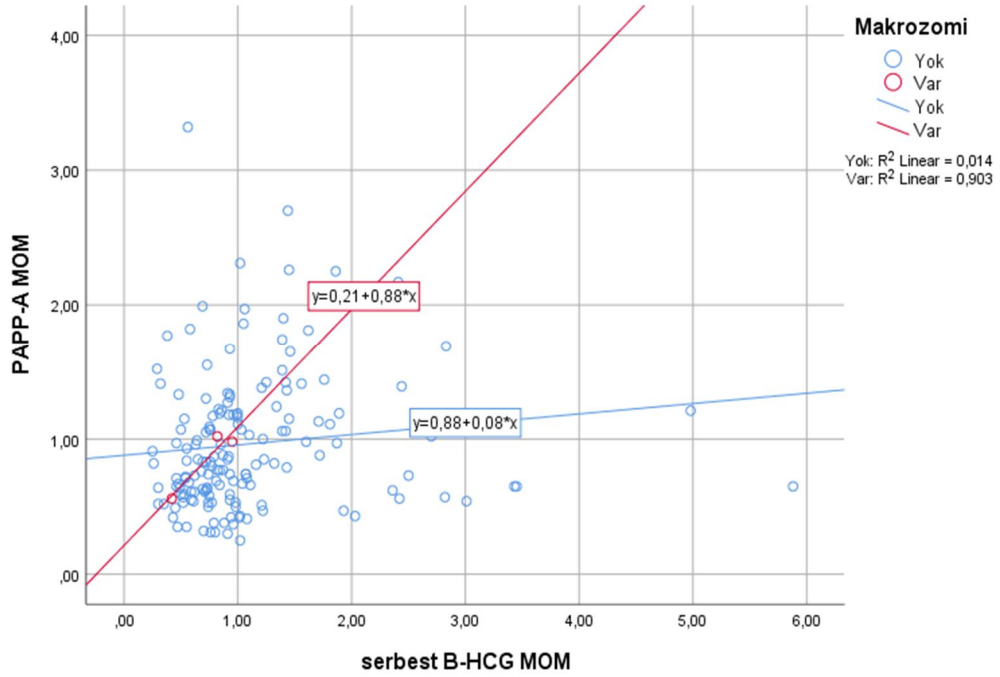


Şekil 4.23: GDM ve biyokimyasal belirteçlerin ilişkisi



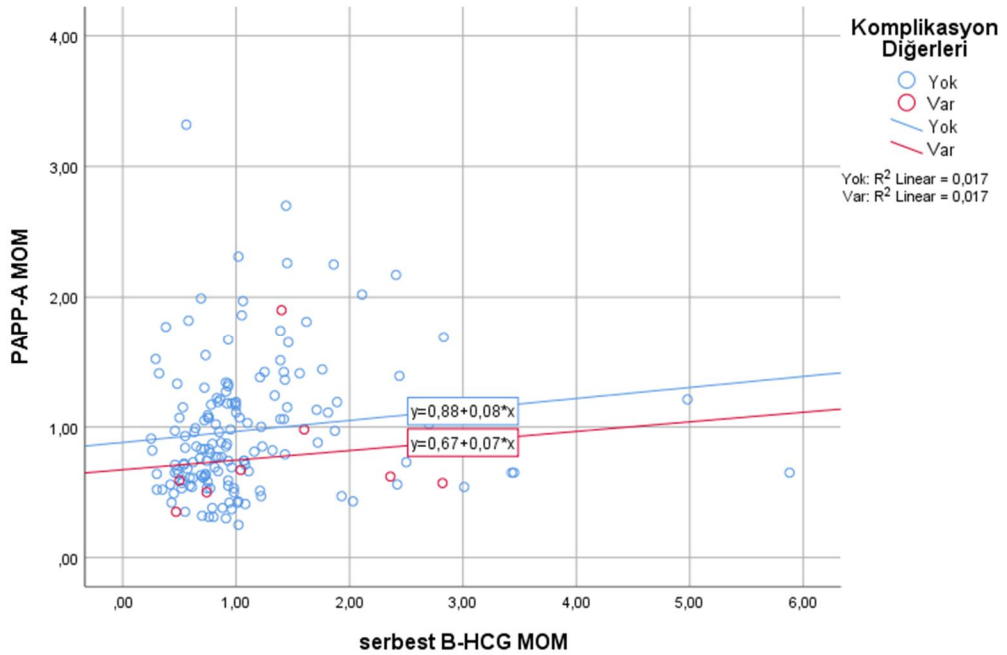
Şekil 4.24: Biyokimyasal parametreler ve polihidramnios ilişkisi

PAPP-A MOM ve B-HCG MOM değerleri birlikte kullanıldığı zaman polihidramnios varlığı açısından saçılma grafiğinde lineer ilişki olduğu görülmekte (R² 0, 4). Yani 2 MOM değeri birlikte kullanılırsa polihidramnios varlığı açısından daha yüksek olasılıkla fikir verebilir.



Şekil 4.25: Biyokimyasal parametreler ve makrozomi ilişkisi

PAPP-A MOM ve B-HCG MOM değerleri birlikte kullanıldığı zaman makrozomi varlığı açısından saçılma grafiğinde lineer ilişki olduğu görülmekte (R^2 0, 9). Yani 2 MOM değeri birlikte kullanılırsa makrozomi varlığı açısından daha yüksek olasılıkla fikir verebilir.

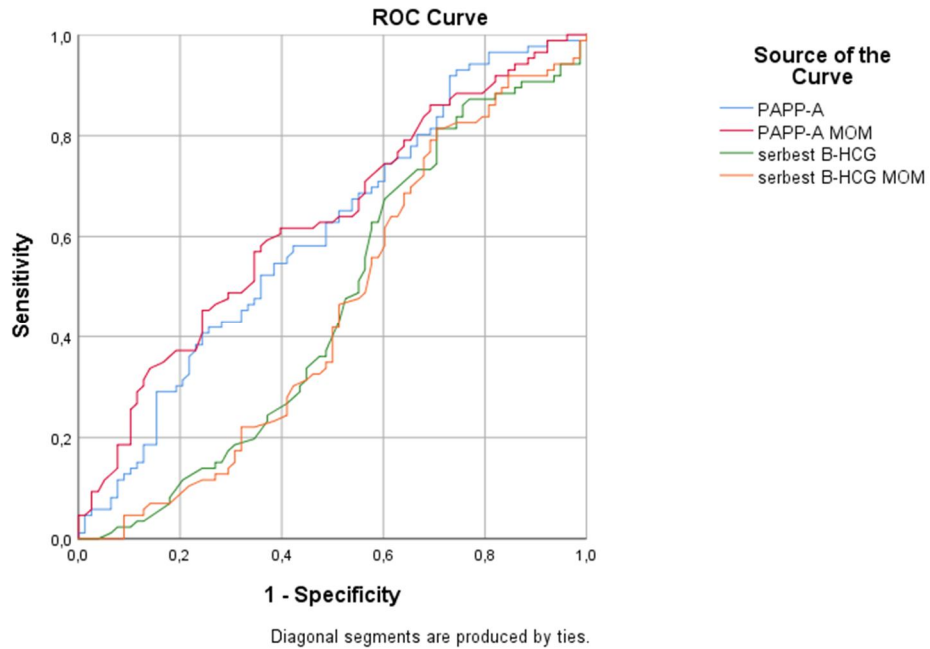


Şekil 4.26: Biyokimyasal parametreler ve diğer komplikasyon ilişkisi

Bulgular

Daha küçük test sonucunun daha çok sezaryen pozitif olarak dizayn edildiği analizde doğum şekli sonuçları ile PAPP-A değerleri arasındaki ilişkinin ROC analizi eğrisinde doğum şekli sonuçları için anlamlı şekilde artmış sensitivite ve azalmış yanlış pozitiflik saptandı (auc=0,605; p=0,021; c₁=0,518-0,692).

Daha küçük test sonucunun daha çok sezaryen pozitif olarak dizayn edildiği analizde doğum şekli sonuçları ile PAPP-A mom değerleri arasındaki ilişkinin ROC analizi eğrisinde doğum şekli sonuçları için anlamlı şekilde artmış sensitivite ve azalmış yanlış pozitiflik saptandı (auc=0,629; p=0,004; c₁=0,545-0,714).



Şekil 4.27: Biyokimyasal parametreler ve sezaryen doğum şekli ROC eğrisi

Tablo 4.7: Biyokimyasal parametreler ve sezaryen doğum şekli ROC analizi

Değişkenler	Area under the curve			%95 güven aralığı	
	Area	Std. Hata	P anlamlılık	Alt sınır	Üst sınır
PAPP-A	,605	,044	,021	,518	,692
PAPP-A mom	,629	,043	,004	,545	,714
Serbest B-HCG	,464	,046	,425	,373	,555
Serbest B-HCG mom	,455	,046	,324	,365	,546

Bulgular

Doğum şekli sonuçları ile PAPP-A değerleri arasındaki ilişkinin kesme (cut off) değeri 740,5 duyarlılığı 0,05 özgüllüğü 0,99 ve olabilirlik oranı 3,63 olarak saptadık.

Doğum şekli sonuçları ile PAPP-A mom değerleri arasındaki ilişkinin kesme (cut off) değeri 0,395 duyarlılığı 0,09; özgüllüğü 0,74 ve olabilirlik oranı 3,63 olarak saptadık.

Bir kişide hastalık ön olasılığı düşükse; özgüllüğü yüksek, duyarlılığı düşük bir test: tanı koymakta yararlı olabilir, ama tanıyı ekarte etmekte daha yararlıdır. Ancak kişide hastalık ön olasılığı düşükse; özgüllüğü yüksek, duyarlılığı düşük bir test: ne tanı koymak için, ne de tanıyı ekarte etmek için yararlı değildir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Çalışmamızda gebelik komplikasyonu olarak gestasyonel hipertansiyon (preeklampsi de dahil) görülen gebelerde birinci trimesterde 2'li testte bakılan serum PAPP-A MOM değerinin daha düşük olduğunu bulduk. Aynı şekilde PAPP-A ile hipertansiyon arasında negatif ilişki olduğunu gösterdik ve hipertansiyonu olan kişilerde PAPP-A değerinin daha düşük olduğunu bulduk.

Çalışmamızda B-HCG MOM ile IUGR, polihidramnioz ve hipertansiyon varlığı arasında pozitif ilişki olduğunu gördük. IUGR'ı olan gebelerde B-HCG MOM değeri daha yüksek bulundu.

B-HCG, IUGR'ı olan gebelerde daha yüksek bulundu ve BHCG'nin hipertansiyon varlığı ile pozitif ilişkili olduğu görüldü.

PAPP-A ile hipertansiyon arasında bulduğumuz ilişkiyi literatür verileri ile yorumlayacak olursak, bu konuda literatürde çok farklı sonuçları olan çalışmalar mevcuttur. Cuckle ve ark. yaptıkları çalışmada yüksek PAPP-A ile hipertansiyon arasında ilişki olmadığını göstermişlerdir. Ancak Bersinger ve ark.'nın çalışmasında ise hipertansiyonu olanlarda PAPP-A seviyelerini yüksek bulmuşlardır [80]. Dugoff ve ark. ise hipertansiyon ve preeklampsi olan gebelerde PAPP-A düzeyini düşük bulmuşlardır [71].

Düşük maternal serum seviyelerine yol açan patolojik süreçlerin, hem trofoblast kütlelerinde hem fonksiyonunda azalma ve ayrıca anormal plasental dolaşım defektleri olabileceği savunulmaktadır. PAPP-A'nın maternal serum konsantrasyonu, preeklampsi başlangıcından hemen sonra

arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Ancak preeklampsili gebelerde PAPP-A seviyeleri bilhassa üçüncü trimesterde artmaktadır. Hasarlı villus hücrelerinden kaçak olduğu ve koryonik villus hücrelerine zarar veren preeklampsiden kısa bir süre sonra, PAPP-A seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir [72]. Yani özetle, bugünkü patofizyoloji bilgilerimizin ışığında literatürü yorumlayacak olursak, hipertansiyon ve preeklampsisi ile PAPP-A arasında bir ilişki mevcuttur. İlerleyen haftalarda hipertansiyon veya preeklampsisi gelişen gebelerin birinci trimester PAPP-A seviyeleri daha düşük olabilirken üçüncü trimesterde, yani patolojinin yerleşmiş olduğu dönemde PAPP-A seviyeleri daha yüksek bulunmaktadır.

Biz bu çalışmada birinci trimesterde PAPP-A MOM değerlerinin hipertansiyon prediksyonu için kesme (cut off) değerini 0,66 bulduk. Bu testin duyarlılığı 0,88 özgüllüğü 0,70 ve olabilirlik oranı 2,90 olarak istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık.

Çalışmamızın sonuçlarını, B-HCG düzeyleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki açısından değerlendirecek olursak, B-HCG ile IUGR, hipertansiyon ve polihidramnios arasında ilişki olduğunu gördük. Bu her üç komplikasyonda da B-HCG düzeyleri yüksek bulundu. Bu veri literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu görülmektedir. Ancak PAPP-A ve komplikasyon ilişkilerinde olduğu gibi B-HCG ve komplikasyon ilişkilerinde de çalışmalar farklı sonuçlar göstermektedir. Örneğin, Lieppman ve ark. 'nın ve Yaron ve Ark.'nın yaptığı çalışmalarda ikinci trimesterde yüksek B-HCG düzeyleri ile hipertansiyon, IUGR, preterm doğum arasında anlamlı ilişki göstermişlerdir [81,82].

Literatürde B-HCG ile IUGR ve hipertansiyon arasında ilişki olmadığını gösteren veya bu komplikasyonlarda B-HCG değerlerinin daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Goetzinger ve ark. 'nın 4000 kişi ile yaptıkları çalışmada B-HCG MOM ile hipertansiyon arasında ilişki olmadığını ortaya koymuşlardır [75]. 34,271 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada da yine B-HCG MOM ve hipertansiyon arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir [76]. Bu her iki çalışmada da düşük PAPP-A MOM ile hipertansiyon arasında ilişki gösterilmiştir. 5,558 kişi ile yapılan bir başka çalışmada ise hem düşük PAPP-A MOM hem de düşük B-HCG MOM ile hipertansiyon arasında ilişki gösterilmiştir [77]. Toplum bazlı yapılan

toplam 7754 kişiyi kapsayan bir başka çalışmada ise birinci trimesterde görülen yüksek B-HCG ile hipertansiyon arasında ilişki gösterilmiştir [83]

Çalışmalar arasındaki bu farklılıkların sebebi, B-HCG'nin çalışmalarda farklı gebelik dönemlerinde bakılmış olması veya farklı HCG izoformlarının bakılması olabilir. Aslında B-HCG gebelikte anjiogenetik etkisiyle koruyucu bir role sahiptir. Yüksek B-HCG seviyelerinin patofizyolojideki rolüne dair birtakım teoriler mevcuttur. Yüksek HCG seviyelerinin anjiogenezisteki pro-anjiyotik ve anti-anjiyotik mekanizmaların dengesini bozabileceği düşünülmektedir. Bir diğer teori ise yüksek HCG düzeylerinin immun sistem üzerine olan olumsuz etkilerinin preeklampsiye yol açabileceğidir. Normalde B-HCG'nin immün sistemi modüle edici ve immün tolerans geliştirici etkisi mevcuttur ve bu fetüsü koruyucu bir özelliktir. Ama yüksek seviyelerde yine immün sistemin dengesini bozup farklı reaktif oksidatif türleri ve sitokinleri uyararak patolojik zemine yol açabileceği mümkün olabilir.

Yüksek B-HCG konsantrasyonları, anjiyogenik faktörlerin ekspresyonunu uyardığı ve plasenta fonksiyonunu arttırdığı için fetoplental hipoksiye karşı trofoblast hücrelerinin telafi edici bir tepkisini de temsil edebilir. Bu durum 2. ve 3. trimesterde, yani komplikasyon başladıktan sonraki dönemde bakılan B-HCG yüksekliğini açıklayabilir. Ancak birinci trimesterde, henüz hastalık gelişmeden izlenen yüksek B-HCG düzeyi bu teori ile açıklanamaz.

Çalışmamızın bir diğer ilgi çekici sonucu ise polihidramnion ile B-HCG MOM arasında pozitif ilişki olmasıdır. Ancak bu ilişki GDM ile herhangi bir biyokimyasal parametre arasında görülmemektedir. Bu nedenle polihidramnion ile B-HCG mom ilişkisinin bebek kilosu gibi farklı faktörlerden etkilenmiş olabileceğini düşündürmekteyiz. GDM ile PAPP-A düşüklüğü arasında ilişki olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcutsa da bunu desteklemeyen bazı çalışmalar da vardır [78, 79, 80]. Biz bu çalışmamızda GDM ile PAPP-A arasında ilişki olmadığını bulduk.

Doğum şekli sezaryen olanlarda PAPP-A MOM değerinin daha düşük olduğunu gördük. Bu durum komplikasyonu olan gebelerin sezaryen ile doğurtulmaları ile ve hipertansiyon, preeklampsi gibi morbiditesi yüksek

bazı komplikasyonlarda PAPP-A' nın daha düşük bulunması ile açıklanabilir.

5.2 SONUÇ

İkili tarama testinde bakılan serum biyokimyasal parametrelerinden PAPP-A ve B-HCG düzeyleri ile en az bir gebelik komplikasyonları arasında ilişki bulduk. Düşük PAPP-A değerleri ile ilişkili olarak bulunan komplikasyon hipertansiyonu. Yüksek B-HCG ile ilişkili komplikasyonların ise IUGR, gestasyonel hipertansiyon ve polihidramnion olduğunu bulduk. Sıklıkla fetal kromozom anomalilerinin taraması için kullanılan 2'li tarama testindeki biyokimyasal parametreler gebelikte ortaya çıkabilecek komplikasyonların öngörüsü için de faydalı bilgiler içerir.

PAPP-A için cut off değeri 0,6 MOM alındığı zaman gestasyonel hipertansiyon geliştiren gebelerde PAPP-A düşüklüğü anlamlı bir prediktif belirteç olarak görünmektedir. B-HCG özellikle IUGR gelişen fetüslerde yüksek bulunmuşsa da farklı HCG izoformlarının kullanımı ve laboratuvarlar arası farklılıklar olması nedeniyle HCG'nin evrensel bir marker olarak kullanılması henüz mümkün görünmemektedir. Tek başına bu testler herhangi bir komplikasyonun gelişeceğini yüksek sensitivite ve spesivite ile gösterememektedir. Dolayısı ile bu testler diğer testler ile beraber destekleyici bulgu olarak kullanılabilirler ancak tek başlarına sağlıklı bir prediktif faktör değildirler.

Bu testlerin günlük pratiğe girebilmesi için obstetrik usg, doppler usg ve diğer risk faktörleri ile birlikte kullanılarak obstetrik riskler için skorlama sistemi oluşturulabilir. Bunun için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Driscoll, Deborah A., and Susan J. Gross. "Screening for fetal aneuploidy and neural tube defects." *Genetics in Medicine* 11.11 (2009): 818.
2. Bogart, Mark H., M. R. Pandian, and O. W. Jones. "Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities." *Prenatal diagnosis* 7.9 (1987): . Bogart, merk h. M. R. Pandian, en o. w. Jones. "Abnormale Moederlike serum chorioniese gonadotropien vlakke in swangerskappe met fetale Pathcare abnormaliteite." *Voorkeboortelike diagnose* 7.9 (1987): 623-630..
3. Morssink, l p, et al. "maternal serum levels of free beta-hcg and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery." *Prenatal diagnosis, u.s. national library of medicine*, feb. 1998,
4. Ong, Charas Y. T., et al. "first trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein a as predictors of pregnancy complications." *Bjog: an international journal of obstetrics and gynaecology*, vol. 107, no. 10, 2000, pp. 1265–1270., doi:10.1111/j.1471-0528.2000.tb11618.
5. Yaron, Yuval, et al. "decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome." *Prenatal diagnosis, u.s. national library of medicine*, sept. 2002
6. Kwik, Michele, and Jonathan Morris. "association between first trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein-a and adverse pregnancy outcome." *The australian & new zealand journal of obstetrics & gynaecology, u.s. national library of medicine*, dec. 2003, www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14

7. Pierce JG and Parsons TF (1981) glycoprotein hormones: structure and function. *Annu rev biochem* 50,465–495
8. Hay DL. Placental histology and the production of human choriongonadotrophin and its subunits in pregnancy. *Br j obstet gynaecol* 1988;95:1268e75
9. Fournier T, et al., review: hcgs: different sources of production, different glycoforms and functions, placenta (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2015.02.002>
10. Jaffe RB, Lee PA, Midgley JR ar. Serum gonadotropins before, at the inception of, and following human pregnancy. *J clin endocrinol metab* 1969;29:1281e3.
11. Fournier, T., Guibourdenche, J., & Evain-Brion, D. (2015). Review: hcgs: different sources of production, different glycoforms and functions. *Placenta*, 36, s60–s65.doi:10.1016/j.placenta.2015.02.002
12. Gudermann T, Birnbaumer m, Birnbaumer l. Evidence for dual coupling of the murine luteinizing hormone receptor to adenylyl cyclase and phophoinositide breakdown and ca² p mobilization. Studies with the cloned murine luteinizing hormone receptor expressed in l cells. *J biol chem* 1992; 267:4479e88.
13. Fiddes JC, Goodman HM. The gene encoding the common alpha subunit of the four human glycoprotein hormones. *J mol appl genet* 1981;1:3e18.
14. Boorstein WR, Vamvakopoulos NC, Fiddes JC. Human chorionic gonadotropin beta-subunit is encoded by at least eight genes arranged in tandem and inverted pairs. *Nature* 1982;300:419e22.
15. Fiddes JC, Goodman HM. The cdna for the beta-subunit of human chorionic gonadotropin suggests evolution of a gene by read through into the 30 -untranslated region. *Nature* 1980;286:684e7.
16. Rull, K., et al. "Fine-scale quantification of HCG beta gene transcription in human trophoblastic and non-malignant non-trophoblastic tissues." *MHR: Basic science of reproductive medicine* 14.1 (2007): 23-31.

17. Jameson JL, Lindell CM, Hsu DW, Habener JF, Ridgway EC. Expression of chorionic gonadotropin-beta-like messenger ribonucleic acid in an alpha subunit-secreting pituitary adenoma. *J clin endocrinol metab* 1986;62:1271e8.
18. Miller-Lindholm Ak, Labenz CJ, Ramey J, Bedows E, Ruddon RW. Human chorionic gonadotropin-beta gene expression in first trimester placenta. *Endocrinology* 1997;138:5459e65.
19. Cocquebert M, Berndt S, Segond N, Guibourdenche J, Murthi P, Aldaz-Carroll L, et al. Comparative expression of hcg b-genes in human trophoblast from early and late first-trimester placentas. *Am j physiol endocrinol metab* 2012;303:e950e8.
20. Rull K, Laan M. Expression of beta-subunit of hcg genes during normal and failed pregnancy. *Hum reprod* 2005;20:3360e8.
21. O'connor J, Birken S, Lustbader J, Krichevsky A, Chen Y, Canfield R. Recent advances in the chemistry and immunochemistry of human chorionic gonadotropin: impact on clinical measurements. *Endocr rev* 1994;15: 650e83.
22. Frenzo J-L, Guibourdenche J, Pidoux G, Vidaud M, Luton D, Giovannardi Y, et al. Trophoblast production of a weakly bioactive human chorionic gonadotropin in trisomy 21-affected pregnancy. *J clin endocrinol metab* 2004;89: 727e32.
23. Horne, C. H. W., et al. "Pregnancy specific β 1—a product of the syncytiotrophoblast." *Experientia* 32.9 (1976): 1197-1199..
24. Pidoux G, Gerbaud P, Marpeau O, Guibourdenche J, Ferreira F, Badet J, et al. Human placental development is impaired by abnormal human chorionic gonadotropin signaling in trisomy 21 pregnancies. *Endocrinology* 2007;48: 5403e13.
25. Handschuh K, Guibourdenche J, Tsatsaris V, Guesnon M, Laurendeau I, Evainbrion d, et al. Human chorionic gonadotropin produced by the invasive trophoblast but not the villous trophoblast promotes cell invasion and is down-regulated by peroxisome

- proliferator-activated receptor-gamma. *Endocrinology* 2007;148:5011e9.
26. Handschuh K, Guibourdenche J, Tsatsaris V, Guesnon M, Laurendeau I, Evainbrion D, et al. Human chorionic gonadotropin expression in human trophoblasts from early placenta: comparative study between villous and extravillous trophoblastic cells. *Placenta* 2007;28:175e84.
27. Keikkala E, Vuorela P, Laivuori H, Romppanen J, Heinonen S, Stenman UH. First trimester hyperglycosylated human chorionic gonadotrophin in serum e a marker of early-onset preeclampsia. *Placenta* 2013;34:1059e65.
28. Maston G.A., Ruvolo M. Chorionic gonadotropin has a recent origin within primates and na evolutionary history of selesion. *Mol. Biol. Evol.* 2002;19:320–334. Doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a004085. [[pubmed](#)] [[crossref](#)] [[google scholar](#)]
29. Martin R.D. scaling of hte mammalian barrier: the maternal energy hypothesis. *News. Physiol. Sci.* 1996;4:149–154. [[google scholar](#)]
30. Fiddes J.C., goodman h.m. the cdna for the a-subunit of human chorionic gonadotropin suggests evolution of a gene by read through into the 3' -untranslated region. *Nature.* 1980;286:684–687. Doi: 10.1038/286684a0. [[pubmed](#)] [[crossref](#)] [[google scholar](#)]
31. Gibbons A. Solving the brain's energy crisis. *Science.* 1998;280:1345–1347. Doi: 10.1126/science.280.5368.1345. [[pubmed](#)] [[crossref](#)] [[google scholar](#)]
32. Herr F., Baal N., reisinger k., lorenz a., mckinnon t., preissner k.t., zygumt m. Hcg in the regulation of placental angiogenesis. Results of an in vitro study. *Placenta.* 2007;28:85–93. Doi: 10.1016/j.placenta.2007.02.002. [[pubmed](#)] [[crossref](#)] [[google scholar](#)]
33. Zygmunt M., Herr F., Munstedt K., Lang U., Liang O. Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2003;110(suppl. 1):10–18. Doi: 10.1016/s0301-2115(03)00168-4. [[pubmed](#)] [[crossref](#)] [[google scholar](#)]

34. Zygmunt M., Herr F., Keller-Schoenwetter S., Kunzi-Rapp K., Munstedt K., Rao C.V., Lang U., Preissner K.T. characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87:5290–5296. Doi: 10.1210/jc.2002-020642. [[pubmed](#)] [[crossref](#)] [[google scholar](#)]
35. Toth P., Lukacs H., Gimes G., Sebestyen A., Pasztor N., Paulin F., Rao C.V. clinical importance of vascular lh/hcg receptors—a review. *Reprod. Biol.* 2001;1:5–11. [[pubmed](#)] [[google scholar](#)]
36. Handschuh K., Guibourdenche J., Tsatsaris V., Guesnon M., Laurendeau I., Evain-Brion D., Fournier T. Human chorionic gonadotropin produced by the invasive trophoblast but not the villous trophoblast promotes cell invasion and is down-regulated by peroxisome proliferator-activated receptor- α . *Endocrinology.* 2007;148:5011–5019. Doi: 10.1210/en.2007-0286. [[pubmed](#)] [[crossref](#)] [[google scholar](#)]
37. Cole L.A., Butler S.A., Khanlian S.A., Giddings A., Muller C.Y., Seckl M.J., Kohorn e.i. gestational trophoblastic diseases: 2. Hyperglycosylated hcg as a reliable marker of active neoplasia. *Gynecol. Oncol.* 2006;102:150–158. [[pubmed](#)] [[google scholar](#)]
38. Cole L.A., Khanlian S.A., Riley J.M., Butler S.A. hyperglycosylated hcg in gestational implantation and in choriocarcinoma and testicular germ cell malignancy tumorigenesis. *J. Reprod. Med.* 2006;51:915–919. [[pubmed](#)] [[google scholar](#)]
39. Hamada A.L., Nakabayashi K., Sato A., Kiyoshi K., Takamatsu Y., Laoag-Fernandez J.B., Ohara N., Maruo T. Transfection of antisense chorionic gonadotropin β gene into choriocarcinoma cells suppresses the cell proliferation and induces apoptosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90:4873–4879. Doi: 10.1210/jc.2004-2458. [[pubmed](#)] [[crossref](#)] [[google scholar](#)]
40. Cole L.A. Hcg And Hyperglycosylated HCG in the establishment and evolution of hemochorial placentation. *J. Reprod. Immunol.* 2009;82:112–118. Doi: 10.1016/j.jri.2009.04.007. [[pubmed](#)] [[crossref](#)] [[google scholar](#)]

41. Jauniaux E., Poston L., Burton G.J. placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum. Reprod. Updat.* 2006;12:747–755. Doi: 10.1093/humupd/dml016. [[pmc free article](#)] [[pubmed](#)] [[crossref](#)] [[google scholar](#)]
42. Robillard P.Y., Chaline J., Chaouat G., Hulsey T.C. preeclampsia/eclampsia and the evolution of the human brain. *Curr. Anthropol.* 2003;44:130–135. [[google scholar](#)]
43. Burton G.J. placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J. Soc. Gynecol. Invest.* 2004;11:342–352. Doi: 10.1016/j.jsg.2004.03.003. [[pubmed](#)] [[crossref](#)] [[google scholar](#)]
44. Cole I.a. Hcg and Hyperglycosylated HCG in the establishment and evolution of hemochorial placentation. *J. Reprod. Immunol.* 2009;82:112–118. Doi: 10.1016/j.jri.2009.04.007. [[pubmed](#)] [[crossref](#)] [[google scholar](#)]
45. Tsampalas M., Gridelet V., Berndt S., Foidart J.M., Geenen V., Perrier D'hauterive S. Human chorionic gonadotropin: a hormone with immunological and angiogenic properties. *J. Reprod. Immunol.* 2010;85:93–98. Doi: 10.1016/j.jri.2009.11.008. [[pubmed](#)] [[crossref](#)] [[google scholar](#)]
46. Bansal A.S., Bora S., Saso S., Smith J.R., Johnson M.R., Thum M.Y. the mechanism of human chorionic gonadotropin mediated immunomodulation in pregnancy. *Exp. Rev. Clin. Immunol.* 2012;8:747–753. Doi: 10.1586/eci.12.77. [[pubmed](#)] [[crossref](#)] [[google scholar](#)]
47. Koldehoff M., Katzorke T., Wisbrun N.C., Propping D., Wohlers S., Bielfeld P., Steckel N.K., Beelen D.W., Elmaagagli A.H. modulating impact of human chorionic gonadotropin hormone on the maturation and function of hematopoietic cells. *J. Leukoc. Biol.* 2011;90:1017–1026. Doi: 10.1189/jlb.0910520. [[pubmed](#)] [[crossref](#)] [[google scholar](#)]

48. Bansal A.S. joining the immunological dots in recurrent miscarriage. *Am. J. Reprod. Imm.* 2010;64:307–315. Doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00864.x. [[pubmed](#)] [[crossref](#)] [[google scholar](#)]
49. Ostensen M., Villiger P.M., Forger F. Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun. Rev.* 2012;11:a437–a446. Doi: 10.1016/j.autrev.2011.11.013. [[pubmed](#)] [[crossref](#)] [[google scholar](#)]
50. Van Broekhoven F., De Graaf M.T., Bromberg J.E., Hooijkaas H., Van Den Bent M.J., De Beukelaar J.W., Khan N.A., Gratama J.W., Van Der Geest J.N., Frens M., et al. Human chorionic gonadotropin treatment of anti-hu-associated paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2010;81:1341–1344. Doi: 10.1136/jnnp.2009.177865. [[pubmed](#)] [[crossref](#)] [[google scholar](#)]
51. Tul N, Spencer K, Noble P et al. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta hcg and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat diagn* 2000;20:411-416
52. Spencer K, Ong C, Skentou H, Liao AWJ, Nicolaidis KH. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta hcg and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat diagn* 2000;20:411-416
53. Toop K, Klopper A. Concentration of pregnancy-associated plasma protein a(PAPP-A) in patients with preeclamptic toxemia. *Placenta suppl* 1981;3: 167–173.
54. Tanrıverdi H, Çınar E, Sade H. Birinci trimester fetal anomali tarama testleri in:çiçek mn, akyürek c, çelik ç, haberal a, eds. *Kadın hastalıkları ve doğumbilgisi 2*. Baskı, güneş kitapevi 2006:381-398
55. Yıldırım N, Kaleli B. Prenatal tanıda biyokimyasal yöntemler. İn:beksaç m, demir n, koç a, yüksel a, editors. *Maternal fetal tıp-perinatoloji*. 2001. P. 201-221
56. Gagnon, A, et al. “obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes.” *Journal of obstetrics and*

- gynaecology canada, vol. 30, no. 10, 2008, pp. 918–932., doi:10.1016/s1701-2163(16)32973-5.
57. Davey, M.W., et al. “interaction between heparin and human pregnancy-associated plasma protein a (PAPP-A): a simple purification procedure.” *Analytical biochemistry*, vol. 131, no. 1, 1983, pp. 18–24., doi:10.1016/0003-2697(83)90130-6
58. Sutcliffe, R G, et al. “studies on human pregnancy-associated plasma protein a. Purification by affinity chromatography and structural comparisons with α 2-macroglobulin.” *Biochemical journal*, vol. 191, no. 3, 1980, pp. 799–809., doi:10.1042/bj1910799.
59. Oxvig, C., Sand, O., Kristensen, T., Gleich, G.J., Sottrup-Jensen, L. (1993). Circulating human pregnancy-associated plasma protein-a is disulfide-bridged to the proform of eosinophil major basic protein.j. *biol. Chem.*268, 12243-12246
60. Lawrence, J. B., et al. “the insulin-like growth factor (igf)-dependent igf binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-a.” *Proceedings of the national academy of sciences*, vol. 96, no. 6, 1999, pp. 3149–3153., doi:10.1073/pnas.96.6.3149.
61. Folkersen, J., et al. “Pregnancy-Associated Plasma Protein A: Circulating Levels during Normal Pregnancy.” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 139, no. 8, 1981, pp. 910–914., doi:10.1016/0002-9378(81)90957-1.
62. Oxvig, Claus, et al. “Identification of Angiotensinogen and Complement C3dg as Novel Proteins Binding the Proform of Eosinophil Major Basic Protein in Human Pregnancy Serum and Plasma.” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 270, no. 23, 1995, pp. 13645–13651., doi:10.1074/jbc.270.23.13645
63. Ping Qin, Michael Christiansen, Claus Oxvig, Kim Pettersson, Lars Sottrup-Jensen, Claus Koch, Bent Nørgaard-Pedersen, ‘Double-monoclonal immunofluorometric assays for pregnancy-associated plasma protein A/proeosinophil major basic protein (PAPP-A/proMBP)

- complex in first-trimester maternal serum screening for Down syndrome' *Clinical Chemistry* Dec 1997, 43 (12) 2323-2332
64. Cheryl A. Conover, Laurie K. Bale, Michael T. Overgaard, Edward W. Johnstone, Ulla H. Laursen, Ernst-Martin Füchtbauer, Claus Oxvig, Jan van Deursen, Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development* 2004 131: 1187-1194; doi: 10.1242/dev.00997
65. Haddow, James E., et al. "Screening of Maternal Serum for Fetal Down's Syndrome in the First Trimester." *New England Journal of Medicine*, vol. 338, no. 14, 1998, pp. 955-962., doi:10.1056/nejm1998040233814
66. Boldt, H.B., Conover, C.A. Overexpression of pregnancy-Associated plasma protein-a in ovarian cancer cells promotes tumor growth in vivo. *Endocrinology* 2011; 152, 14701478.
67. Conover, C. A. "Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Is the Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-4 Protease Secreted by Human Ovarian Granulosa Cells and Is a Marker of Dominant Follicle Selection and the Corpus Luteum." *Endocrinology*, vol. 142, no. 5, 2001, pp. 2155-2155., doi:10.1210/en.142.5.2155.
68. Gaiser, R. "Pregnancy-Associated Plasma Protein A as a Marker of Acute Coronary Syndromes." *Survey of Anesthesiology*, vol. 46, no. 4, 2002, pp. 216-217., doi:10.1097/00132586-200208000-00032.
69. Bayes-Genis, Antoni, et al. "Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-4 Protease Produced by Smooth Muscle Cells Increases in the Coronary Artery After Angioplasty." *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 21, no. 3, 2001, pp. 335-341., doi:10.1161/01.atv.21.3.335.
70. Davison, J. M. "New Aspects in the Pathophysiology of Preeclampsia." *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 15, no. 9, 2004, pp. 2440-2448., doi:10.1097/01.asn.0000135975.

71. Dugoff, L., et al. "FASTER Trial Research Consortium First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction." *Am J Obstet Gynecol* 193.3 Pt 2 (2005): 1208-1212.
72. Laursen, Lisbeth S., et al. "Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A." *FEBS letters* 504.1-2 (2001): 36-40.
73. Donovan, Brittney M., et al. "First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis." *PloS one* 13.7 (2018): e0201319.
74. Ghasemi-Tehrani, Hatav, Arezoo Sadeghian, and Reza Entezari. "Relationship Between Pregnancy Complications and Serum Pregnancy Associated-Plasma-Protein-A and Free- β -Human Chorionic Gonadotropin in the First Trimester Among Iranian Women." *Journal of family & reproductive health* 11.4 (2017): 219.
75. Goetzinger, Katherine R., et al. "Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free β -hCG." *Prenatal diagnosis* 30.12-13 (2010): 1138-1142.
76. Dugoff, Lorraine, 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)." *American journal of obstetrics and gynecology* 191.4 (2004): 1446-1451.
77. Dugoff, Lorraine, 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)." *American journal of obstetrics and gynecology* 191.4 (2004): 1446-1451.
78. Ong, Charas YT, et al. "First trimester maternal serum free β human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A

- as predictors of pregnancy complications." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 107.10 (2000): 1265-1270.
79. Beneventi, Fausta, et al. "First trimester pregnancy-associated plasma protein-A in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes." *Prenatal diagnosis* 31.6 (2011): 523-528.
80. Cuckle, H., et al. "Frequency and clinical consequences of extremely high maternal serum PAPP-A levels." *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis* 23.5 (2003): 385-388.81. Cuckle H, Arbuzova S, Spencer
81. Lieppman, R. E., et al. "An association between elevated levels of human chorionic gonadotropin in the midtrimester and adverse pregnancy outcome." *American journal of obstetrics and gynecology* 168.6 Pt 1 (1993): 1852-6.
82. Yaron, Yuval, et al. "Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum α -fetoprotein, β -human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome." *American journal of obstetrics and gynecology* 181.4 (1999): 968-974.
83. Barjaktarovic, Mirjana, et al. "Human chorionic gonadotropin and the risk of pre-eclampsia: a prospective population-based cohort study." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* (2019).

**S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
KARAR FORMU**

SAYI:

Tarih: 04.07.2017

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Birinci Trimester Tarama Testinde Bakılan PAPP-A ve b-hCG Düzeyleri ile Gebelik Komplikeasyonları ve Yenidoğan Sonuçları Arasındaki İlişki
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	E	H	E	H	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sebahat Dilek Torun	Halk Sağlığı	Özel Kuruluş	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

**S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
KARAR FORMU**

SAYI:

Tarih: 04.07.2017

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Birinci Trimester Tarama Testinde Bakılan PAPP-A ve b-hCG Düzeyleri İle Gebelik Komplikasyonları ve Yenidoğan Sonuçları Arasındaki İlişki
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Abdulkadir Turgut				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi				
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI					
	DESTEKLEYİCİ					
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TURU	FAZ 1	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>			
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>			
FAZ 4		<input type="checkbox"/>				
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>				
Tıbbi cihaz klinik çalışması		<input type="checkbox"/>				
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
	Retrospektif	<input type="checkbox"/>				
	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	ULUSAL	<input type="checkbox"/>
					ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2017/0223	Tarih: 04.07.2017				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkasım
İmza:

