

Birinci ve İkinci Trimester Tarama Testlerinde Kullanılan Biyokimyasal Belirteçlerin Kötü Obstetrik Sonuçlarla İlişkisi

The Relationship of Biochemical Markers used in the First and Second Trimester Screening Tests with Poor Obstetric Results

© Merve Cellek¹, © Ali Turhan Çağlar²

¹Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kırıkkale, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Fetal anöploidi tarama testleri biyokimyasal belirteçlerinin değerleri ile olumsuz maternal ve fetal sonuçların ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Gebe polikliniğine ikili ve üçlü test için başvuran, çalışma kriterlerine uyan 503 gebe çalışmaya alındı. Anöploidi taraması serum belirteçleri ile kötü obstetrik sonuçlar ve yenidoğan sonuçları arasındaki ilişki araştırıldı. Regresyon analizinde düzeltilmiş odds oranı, %95 güven aralığı ve p-değerleri her bir belirteç için bulundu.

Bulgular: Gebelikte ilişkili plazma protein-A Multiple of the Median (MoM) değeri preeklampsi/gestasyonel hipertansiyon izlenen gebelerde anlamlı olarak düşük izlenmiştir (0,63 vs 0,89, p=0,014). Yüksek serbest beta insan koryonik gonadotropin (hCG) MoM değerleri olan olguların intrauterin gelişme geriliği riski yüksektir (p=0,029). Alfa fetoprotein (AFP) MoM değerleri 10. persantil ve altında olan gebelerde 24. hafta ve sonrasında fetal kayıp riski 9 kat fazla bulunmuştur (p=0,036). Yüksek AFP değerlerinde ise düşük doğum ağırlığı oranları 5 kat yüksek olarak saptanmıştır (p=0,023). İkinci trimesterde düşük hCG değerlerinde intrauterin gelişme geriliği riski artmaktayken (p=0,011), yüksek hCG değerlerinde gebelikte indüklenen hipertansif hastalıkların riskinin belirgin olarak arttığı saptanmıştır (p=0,001). Ayrıca yüksek hCG saptandığında ablasyo plasenta riski de oldukça yüksek bulunmuştur (p=0,023). Düşük unkonjuge estriol (uE3) değerlerinde preeklampsi/gestasyonel hipertansiyon ve düşük doğum ağırlığı riskinin arttığı gözlenmiştir, uE3 değerleri düştükçe bu ilişki kuvvetlenmektedir. Yüksek hCG (%31 vs %6, p<0,001) ve düşük uE3 (%16,3 vs %6,2, p=0,025) değerlerinde yenidoğan yoğun bakım ihtiyacının arttığı görülmüştür. uE3'ün 10. persantil ve altında olduğu değerlerde doğum haftasının daha küçük olduğu saptanmıştır (38,4 vs 39, p=0,038).

Sonuç: Birinci ve ikinci trimester tarama testlerinde kullanılan belirteçlerin anormal değerleriyle kötü obstetrik sonuçlar arasında ilişki bulunmuştur. Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkları öngörmede en iyi belirtecin üçlü tarama hCG olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prenatal Tarama Testi, Anöploidi Belirteçleri, Kötü Obstetrik Sonuçlar, Yenidoğan Sonuçları

Abstract

Objectives: This study aims to determine the relationship between poor obstetric and perinatal outcomes and maternal serum aneuploidy markers of first and second trimesters.

Materials and Methods: Five hundred three singleton pregnancies who underwent prenatal screening for aneuploidy were examined. The association between serum aneuploidy markers and poor obstetric and perinatal outcomes was investigated. In the regression analysis, adjusted odds ratio, 95% confidence interval and p-values were found for each marker.

Results: The median Multiple of the Median (MoM) of pregnancy-associated plasma protein A was significantly lower in pregnancies with pregnancy induced hypertension (0.63 vs 0.89, p=0.014). Women with elevated free β human chorionic gonadotropin (hCG) MoM levels were more likely to experience intrauterine growth retardation (p=0.029). By examining low ($\leq 10^{\text{th}}$ percentile) alpha fetoprotein (AFP) MoM levels, we found a 9 fold

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Merve Cellek

Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Kırıkkale, Türkiye

Tel.: +90 505 460 77 00 E-posta: merve.erele@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6956-5363

Geliş Tarihi/Received: 15.06.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 02.06.2022

©Telif Hakkı 2022 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



increase in risk of fetal death at or after 24 weeks of gestation ($p=0.036$). In case of high AFP levels, 5 fold increase in risk of IUGR was observed ($p=0.023$). While decreased levels of second-trimester hCG were associated with IUGR ($p=0.011$), increased risk of pregnancy induced hypertension was significantly associated with elevated hCG levels ($p=0.001$). Increased risk of abruptio placentae was associated with elevated hCG levels ($p=0.023$). Low levels of unconjugated estriol (uE3) appeared to be associated with pregnancy induced hypertension and low birth weight, the risks of which increased as depressed levels of uE3 became more extreme. Elevated hCG (31% vs 6%, $p<0.001$) and low uE3 (16.3% vs 6.2%, $p=0.025$) levels were associated with more need for neonatal intensive care in newborns. Reduced uE3 levels (at or below 10th percentile) were correlated with lower gestational age at birth (38.4 vs 39, $p=0.038$).

Conclusion: A relationship was found between abnormal values of markers used in first and second trimester screening tests and poor obstetric results. Triple screening hCG has been determined to be the best marker for predicting pregnancy induced hypertensive diseases.

Key Words: Prenatal Screening Test, Aneuploidy Markers, Adverse Pregnancy Outcomes, Perinatal Outcomes

Giriş

Birinci ve ikinci trimester serum belirteçlerinin kombinasyonu anöploidilerin tanınmasında rutin olarak kullanılmaktadır (1). Gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) ve serbest beta insan koryonik gonadotropini (β -hCG) birinci trimester tarama testinde kullanılırken, maternal serum alfa fetoprotein (AFP), unkonjuge estriol (uE3) ve hCG standart ikinci trimester tarama testini oluşturur (2). Anormal prenatal tarama testleri trizomi 21 ve trizomi 18 gibi kromozom anomalileriyle, nöral tüp defekti ve karın ön duvarı defektleri gibi konjenital anomalilerle ilişkili olabilmektedir (3,4). Bu belirteçlerin serum seviyelerinin anöploidiye ek olarak preterm doğum, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), gebeliğin hipertansif hastalıkları [gestasyonel hipertansiyon (HT), preeklampsi] ve gestasyonel diyabet (GDM) gibi kötü obstetrik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). Bu sonuçların olasılığı, anormal bir serum belirteç seviyesinin aşırı yüksek veya aşırı düşük olmasıyla artar (6).

Bu çalışma kromozom anomalisi taraması için yapılan birinci ve ikinci trimester tarama testlerinde bakılan serum belirteç düzeylerinin anormal olmasının ileri haftalarda gelişebilecek preterm doğum, intrauterin gelişme geriliği, gebeliğin hipertansif hastalıkları, GDM, düşük doğum ağırlığı (DDA) gibi birtakım maternal ve fetal komplikasyonları öngörmeye etkili olup olmadığını araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma 2 Ocak 2014-31 Ocak 2014 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi polikliniklerinde birinci ve ikinci trimester tarama testi yapılan gebelerde yapılan retrospektif bir çalışmadır. Çalışma için, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu'ndan 27 Ocak 2016 tarihinde 4 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmaya antenatal poliklinik ve perinatoloji polikliniklerine birinci trimester tarama testi için başvurmuş tekil gebeliği olan 700 kadın dahil edilmiştir. Gebelik yaşı tayini yanlış ya da uyumsuz olanlar, anöploidi ya da konjenital malformasyon saptanan gebelikleri olan hastalar, çoğul gebelikler, anomali

nedeniyle tıbbi tahliye yapılan hastalar, doğumunu hastanede gerçekleştirilmemiş hastalardan oluşan 197 hasta çalışmadan dışlanmıştır.

Mevcut gebeliğin gestasyonel yaşı, hastaların belirttiği son adet tarihi ya da bunu bilmeyen hastalarda ilk trimester ultrasonografi ölçümü değerlendirilerek hesaplanmıştır. Yapılan ultrasonografi ölçümü ile son adet tarihinin uyumlu olduğu teyit edildi. Ardından serbest β -hCG (ng/mL), PAPP-A (IU/mL), AFP (IU/mL), hCG (mIU/mL), E3 (ng/mL) laboratuvar değerleri ölçülmektedir. Belirteç düzeyleri Immulite 2000 Sistem otomatik hormon analizatöründe hazır kitler (Siemens, DPC, Los Angeles, CA) kullanılarak analiz edilmiştir. Bu yöntem solid faz kemiluminesan immünassay temeline dayanmaktadır. Her gebe için belirtilen yaş, gebelik haftası, kilo, sigara kullanımı, örnek alınma tarihi, serbest β -hCG, PAPP-A, AFP, hCG, uE3 değerleri ile Prisca yazılımı (Typolog, Tornesch, Almanya, 5.0 versiyonu) kullanılarak medyan değerler bulunmaktadır. Multiple of the Median (MoM) değerleri örnek alım tarihindeki gebelik haftasının karşılığı olan medyan değerine bölünerek hesaplanmaktadır.

Tüm gebelerin demografik bilgileri, birinci trimester tarama testi serum belirteçlerinden serbest β -hCG ve PAPP-A MoM değerleri, ikinci trimester tarama testi serum belirteçlerinden AFP, hCG, uE3 MoM değerleri, obstetrik sonuçları için hastaların dosyaları ve bilgi işlem sistemindeki veriler değerlendirmeye alınmış ve bunlar kaydedilmiştir.

Olgularda; doğumun gerçekleştiği hafta, doğum şekli, doğum kilosu, yenidoğan cinsiyeti, yenidoğan 1. ve 5. dakika apgarları, yenidoğan bakım ihtiyacı değerlendirilerek karşılaştırılmıştır. Kötü obstetrik sonuçlar için olgular; 24. haftadan önce fetal kayıp, preterm doğum, spontan preterm doğum, preterm erken membran rüptürü (PPROM), IUGR, gestasyonel yaşa göre iri bebek (LGA), iri doğum, oligohidramnios, preeklampsi/gestasyonel HT, DDA, 24. hafta ve sonrasında fetal kayıp (ölü doğum), GDM, ablasyo plasenta, plasenta previa açılarından değerlendirilmiştir.

Preterm doğum, 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumları ifade etmektedir. Spontan preterm doğum 37. haftadan önce eylemin spontan başlangıcı sonrasında doğumun gerçekleşmesi olarak tanımlanmıştır. PPRM 37. gebelik

haftasından önce, doğum eyleminin başlamasından önce membranların açılmasını ifade etmektedir.

IUGR (ya da fetal gelişme kısıtlılığı) tanımını, tahmini fetal ağırlığı gestasyonel haftaya göre 10. persantilin altında olan fetüsleri tanımlamak için kullanılmıştır. Gestasyonel yaşa göre küçük bebek (SGA) tanımı ise doğum ağırlığı gestasyonel haftasına göre 10. persantilin altında olan yenidoğanları tanımlamak için kullanılır (7). DDA, 2500 gr altındaki doğum ağırlığı olarak tanımlanmıştır. Oligohidramnios, amniyotik volümün en derin tek cepte 2 cm veya altında olması şeklinde tanımlanmıştır (8). LGA, doğum ağırlığı gestasyon haftasına göre 90. persantilin üstünde olan yenidoğanları tanımlamaktadır. İri doğum, 4000 gr ve üstündeki doğumları tanımlamak için kullanılmıştır.

Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Koleji (ACOG) 2013 yılında preeklampside proteinüriyi olmazsa olmaz kriter olmaktan çıkardı. Preeklampsi, 20. gebelik haftasından sonra en az 4 saat arayla iki kez ölçülen sistolik kan basıncının 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde olmasına ek olarak proteinüri veya end organ hasarının (trombositopeni, karaciğer fonksiyon bozukluğu, serum kreatinin yüksekliği, pulmoner ödem, serebral veya görsel semptomlar) olması şeklinde tanımlanmaktadır. Gestasyonel HT öncesinde normotansif bir kadında 20. gebelik haftasından sonra en az 4 saat arayla ölçülen sistolik kan basıncının 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde olması ve buna proteinüri ya da diğer sistemik bulguların eşlik etmemesi durumudur. Bu hasta grubunun %25'inde preeklampsi gelişmektedir (9). Bu nedenle çalışmamızda preeklampsi ve gestasyonel HT hastaları aynı başlık altında değerlendirilmiştir.

GDM için hastanemizde tüm hastalara 24-28. haftalar arasında rutin olarak 2. trimester taraması yapılmıştır. Diyabet tanısı American Diabetes Association kriterlerine göre tanımlanmıştır (10). Elli 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.

Ablasyo plasenta, plasentanın doğumdan önce uterin duvardan kısmen ya da tamamen ayrılmasıdır. Plasenta previa, doğum anında plasentanın serviksin internal osunu tamamen ya da kısmi olarak kapaması durumu olarak tanımlanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri SPSS 21.0 bilgisayar paket programına (IBM Corp, Armonk, NY) girilerek analiz edilmiştir. İstatistiksel analiz olarak tanımlayıcı istatistikler (frekans, yüzde dağılımı, ortalama, ortanca, persantil vb.) kullanılmıştır. Yanı sıra kötü obstetrik grup ve kontrol grubunda ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Ortalamalar ortalama \pm standart sapma ile ortancalar ise minimum-maksimum (min.-maks.) değerleri ile birlikte verilmiştir. Yenidoğan sonuçlarını karşılaştırmada ki-kare testi uygulanmıştır. Belirteçler ile kötü obstetrik sonuçlar arasındaki ilişki için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. %95 güven aralığında (GA), $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Son değerlendirmeler neticesinde gebe polikliniklerinde ikili ve üçlü test yaptıran gebelerden dahil edilme kriterlerini karşılayan 503 gebe çalışmaya dahil edildi. Gebelerin demografik özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Maternal serum düzeltilmiş β -hCG MoM, PAPP-A MoM, AFP MoM, hCG MoM, uE3 MoM değerlerinin ortalamaları Tablo 2'de gösterildi.

Çalışmadaki 503 gebenin olumsuz perinatal sonuçlarının dağılımı Tablo 3'te sunuldu. Olgularda ortaya çıkan obstetrik komplikasyonların insidansına bakıldığında 9 hastada 24. haftadan önce fetal kayıp/abortus, 43 hastada preterm doğum, 36 hastada spontan preterm doğum, 15 hastada PPROM, 29 hastada IUGR, 61 hastada LGA, 16 hastada iri doğum, 11 hastada oligohidramnios, 23 hastada gebeliğin hipertansif hastalıkları, 21 hastada DDA, 28 hastada GDM, 3 hastada ablasyo plasenta, 3 hastada plasenta previa geliştiği izlenmiştir. Olguların 157'sinde (%31,2) en az 1 tane kötü obstetrik sonuç bulunmuştur.

Tablo 1: Olguların demografik özellikleri ve doğuma ait özellikler

	Ortalama	Standart sapma	Medyan	Min.-Maks.
Yaş (n=503)	27,18	5,59	27	17-44
Boy (cm)	159,24	7,55	158	145-185
Kilo (kg)	66,90	13,01	65	41-124
VKİ	26,22	3,72	27,09	16,02-46,29
Doğum haftası	38,94	1,67	39,3	29,6-41,6
Doğum kilosu	3243,81	478,64	3260	1590-5860
1. dk apgarı	7,85	1,01	8	0-9
5. dk apgarı	9,67	1,00	10	0-10

VKİ: Vücut kitle indeksi, Min.-Maks.: Minimum-Maksimum

Tablo 2: Maternal serumdaki düzeltilmiş belirteç değerleri

	Ortalama	Standart sapma	Medyan	Min.-Maks.
İkili test haftası	12,11	0,64	12,2	11-13,5
β -hCG MoM	1,03	0,78	0,8	0,16-7,48
PAPP-A MoM	1,07	0,64	0,88	0,13-3,79
NT MoM	0,9	0,86	0,86	0,33-2,08
Üçlü test haftası	17,31	0,76	17,2	16-19
AFP MoM	0,96	0,35	0,91	0,28-2,95
hCG MoM	0,99	0,49	0,88	0,17-4,29
uE3 MoM	0,83	0,28	0,83	0,13-2,02

β -hCG: Beta insan koryonik gonadotropini, MoM: Multiple of the Median, PAPP-A: Gebelikle ilişkili plazma protein-A, NT: Nuchal translucency, AFP: Alfa fetoprotein, uE3: Unkonjuge estriol, Min: Minimum, Maks: Maksimum, NT: Ense kalınlığı

Tablo 3: Kötü obstetrik sonuçların insidansı

	N	Olguların yüzdesi (%)
24. haftadan önce fetal kayıp	9	1,7
Preterm doğum	43	8,5
Spontan preterm doğum	36	7,1
PPROM	15	2,9
IUGR	29	5,7
LGA	61	12,0
İri doğum	16	3,1
Oligohidramnios	11	2,1
Preeklampsi/gestasyonel HT	23	4,5
Düşük doğum ağırlığı	21	4,1
24. hafta ve sonrasında fetal kayıp	4	0,79
Gestasyonel diyabet	28	5,5
Ablasyo plasenta	3	0,6
Plasenta previa	3	0,6
En az 1 kötü obstetrik sonuç	157	31,2

PPROM: Preterm erken membran rüptürü, IUGR: İntrauterin gelişme geriliği, HT: Hipertansiyon LGA: Gestasyonel yaşa göre iri bebek

Kötü obstetrik sonuçlara hangi belirtecin daha etkili olduğunu saptamak için lojistik regresyon analizi uygulandı. Düzeltilmiş modelde kullanılacak parametreleri saptamak için iki basamaklı bir model uygulandı. Her belirteç ve her kötü obstetrik sonuç için bir dizi istatistiksel test uygulandı. Belirteç ya da kötü obstetrik sonuçlarla ilişkili gözükten parametreler sonraki aşamada kullanıldı. Son aşamada regresyon analizinde kullanılacak kriterler olarak yaş, kilo ve sigara kullanımı olarak belirlendi. Kötü sonuçlar tüm kategorilerde değerlendirildi. Lojistik regresyon analizinin sonuçları düzeltilmiş odds oranı (OR), %95 GA, p-değeri sonuçları ile tablolarda gösterilmektedir.

Belirteçlerin MoM değerleri 5. persantil ve 10. persantil altındaki değerlere, 90. persantil ve 95. persantil üstündeki değerlere denk gelen aralıklarda artan gebelik komplikasyonları gözlenmiş olup Tablo 4'te belirtilmiştir.

Çalışmamızda preeklampsi/gestasyonel HT izlenen gebelerde (PAPP-A median MoM=0,63) normotansif gebelerle karşılaştırıldığında (PAPP-A median MoM=0,80) PAPP-A değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,014). Düşük PAPP-A değerleri ve obstetrik sonuçlar arasında lojistik regresyon analizi yapıldığında 10. persantilin altındaki PAPP-A değerlerinde preeklampsi riskinin 3,5 kata kadar arttığı bulunmuş, ancak p değeri istatistiksel anlamlı değere ulaşmamıştır (p=0,053). PAPP-A MoM değerleri 95. persantil ve üstünde preterm doğum (OR=3,19, p=0,03) ve oligohidramnios (OR=6,47, p=0,029) riski anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

Serbest β -hCG MoM değerleri 90. persantil (2 MoM) ve üstünde olan olguların intrauterin gelişme geriliği riski anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p=0,029).

AFP MoM değerleri 10. persantil ve altındaki olgularda 24. hafta ve sonrasında ölü doğum riski, 10. persantilin üstünde olan olgulardan 9,02 kat fazla bulunmuştur (p=0,036). AFP MoM değerleri 95. persantil ve üzeri olanlarda ise DDA oranları 95. persantilin altındakilerden anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (OR=5,02, p=0,023). Yüksek AFP değerlerinde ablasyo plasenta riski de yüksek olduğu görülmüş, ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,073).

İkinci trimester düşük hCG MoM değerleri ile IUGR arasındaki ilişki 10. persantilin altındaki değerlerde belirgin değilken 5. persantil ve altında risk anlamlı oranda artmaktadır (p=0,011). hCG yüksekliği anlamlı oranda artmış preeklampsi/gestasyonel HT riski ile ilişkili bulundu. hCG düzeyleri 90. persantil ve üzerinde ise risk 5,13 kat artmışken (p=0,001), 95. persantil ve üzerinde gebeliğin hipertansif hastalıklarının görülme riski 6,92 kata kadar çıkmaktadır (p=0,003). hCG MoM değerleri 90. persantil ve üzeri olanların ablasyo plasenta oranları 90. persantilin altındaki olgulardan 17,54 kat yüksek saptanmıştır (p=0,023). 95. persantilin üzerinde bu risk artışı devam etmektedir ancak istatistiksel olarak sınır değerler elde edilmiştir (p=0,051). Plasenta previa ile 95. persantilden yüksek hCG değerleri arasında anlamlı ilişki bulundu (OR=21,62, p=0,034).

uE3 düzeyi 10. persantil (0,5 MoM) ve altında olanlarda preeklampsi riski 4,55 kat yüksek olarak saptanmıştır (p=0,009). Bu ilişki uE3 düzeyleri düştükçe artmaktadır. uE3 düzeyi 5. persantil (0,42 MoM) ve altında olduğunda risk 5,78 kata çıkmaktadır (p=0,006). DDA ve uE3 MoM değerleri arasındaki ilişki 5. persantil ve altındaki düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,004). Yüksek uE3 MoM değerleriyle anlamlı olarak ilişkili tek kötü obstetrik sonucun ise makrozomik bebek doğumu olduğu görülmüştür (OR=4,13, p=0,022).

Yenidoğan sonuçları incelendiğinde doğum kilosu, doğum haftası, 1 ve 5. dakika apgarları, yenidoğan bakım ihtiyacı açısından ikili tarama testi serum belirteçleri (β -hCG, PAPP-A) değerlerinin 90. persantil altı ve üstü değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Doğum şekli incelendiğinde 90. persantil ve üstündeki PAPP-A değerlerinde anlamlı olarak daha fazla normal vajinal yolla doğum olduğu izlendi (p<0,001). Üçlü tarama testi belirteçleri (AFP, hCG, uE3) ile yenidoğan sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde doğum kilosu, 1 ve 5. dakika apgarları ve doğum şekli açısından AFP ve hCG'nin 90. persantil altı ve üstü değerleri, uE3'ün 10. persantil altı ve üstü değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Yenidoğan bakım ihtiyacı değerlendirildiğinde hCG'nin 90. persantil ve üstü değerlerinde (%31 vs %6, p<0,001) ve uE3'ün 10. persantil ve altındaki

değerlerinde (%16,3 vs %6,2, p=0,025) yenidoğan bakım ihtiyacının anlamlı olarak daha fazla olduğu izlenmiştir. uE3'ün 10. persantil ve altında olduğu değerlerde doğum haftasının daha küçük olduğu saptanmıştır (38,4 vs 39, p=0,038).

Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkları predikte etmede tüm belirteçler karşılaştırıldığında en iyi belirteç üçlü test hCG olarak saptanmış (Tablo 5 ve Şekil 1). hCG MoM değeri 1,13 olarak alındığında sensitivite %61,9 ve spesifite %68,4 olarak bulunmaktadır. Yüksek hCG'den sonra en yararlı parametre düşük PAPP-A olarak bulunmuştur. Ancak bu değerler anlamlı olarak gözükmesine rağmen tek başına klinik kullanım için yeterli değerler değildir.

Tartışma

Anöploidi taraması amacıyla yapılan birinci ve ikinci trimester tarama testlerinde bakılan serum belirteçlerinin fetusta anöploidi olmaksızın kötü obstetrik sonuçlar ile ilişkisini ortaya koyan çok sayıda çalışma yapılmıştır (5,6,11). Çalışmamızda da bazı belirteçler ve obstetrik komplikasyonlar arasında literatüre benzer şekilde korelasyon bulunmuştur.

Preeklampsi ve gestasyonel HT izlenen gebelerde medyan PAPP-A değerleri daha düşük bulunmuştur. PAPP-A değerleri

Tablo 4: Olumsuz gebelik sonuçlarındaki risk artış değerleri

Obstetrik komplikasyonlar	OR	%95 GA	p	OR	%95 GA	p
PAPP-A		≥90. persantil (≥1,98 MoM)			≥95. persantil (≥2,4 MoM)	
Preterm doğum	1,33	0,49-3,61	0,576	3,19	1,12-9,06	0,030
Oligohidramnios	2,65	0,52-13,59	0,242	6,47	1,22-34,39	0,029
İkili test β-hCG		≥90. persantil (≥2 MoM)			≥95. persantil (≥2,4 MoM)	
IUGR	2,78	1,11-6,92	0,029	2,74	0,87-8,65	0,087
AFP		≤5. persantil (≤0,52 MoM)			≤10. persantil (≤0,58 MoM)	
Ölü doğum	NA			9,02	1,16-70,23	0,036
AFP		≥90. persantil (≥1,42 MoM)			≥95. persantil (≥1,57 MoM)	
DDA	2,57	0,78-8,44	0,121	5,02	1,25-20,15	0,023
Ablasyo plasenta	4,22	0,35-50,45	0,256	9,95	0,81-122,85	0,073
Üçlü test hCG		≤5. persantil (≤0,38 MoM)			≤10. persantil (≤0,46 MoM)	
IUGR	4,71	1,42-15,63	0,011	1,94	0,62-6,07	0,252
Üçlü test hCG		≥90. persantil (≥1,6 MoM)			≥95. persantil (≥1,96 MoM)	
PE/GHT	5,13	1,87-14,07	0,001	6,92	1,90-25,28	0,003
Ablasyo plasenta	17,54	1,48-207,36	0,023	13,19	0,98-176,65	0,051
Plasenta previa	5,25	0,43-63,57	0,192	21,62	1,27-368,25	0,034
uE3		≤5. persantil (≤0,42 MoM)			≤10. persantil (≤0,5 MoM)	
PE/GHT	5,78	1,65-20,27	0,006	4,55	1,46-14,20	0,009
DDA	6,20	1,81-21,32	0,004	2,64	0,81-8,66	0,109
uE3		≥90. persantil (≥1,18 MoM)			≥95. persantil (≥1,35 MoM)	
İri doğum	4,13	1,22-13,92	0,022	3,36	0,70-16,17	0,131

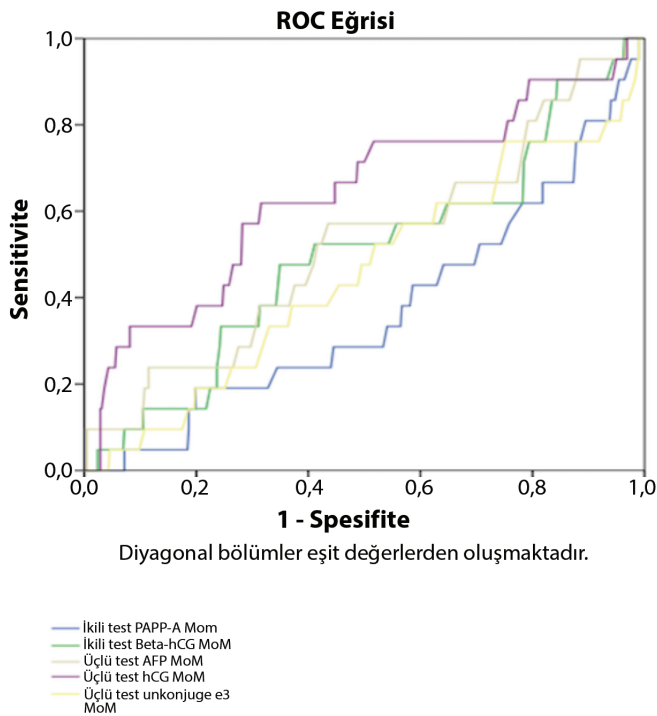
Tabloda istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilen belirteçlere yer verilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı p-değerleri koyu yazılmıştır. DDA: Düşük doğum ağırlığı, GA: Güven aralığı, GHT: Gestasyonel hipertansiyon, IUGR: İntrauterin gelişme geriliği, OR: Odds oranı, p: p-değeri, PE: Preeklampsi, MoM: Multiple of the Median, PAPP-A: Gebelikte ilişkili plazma protein-A, AFP: Alfa fetoprotein

10. persantilin altındaysa preeklampsi riskinin 3,5 kat arttığı bulunmuş, ancak p-değeri istatistiksel anlamlı değere ulaşmamıştır (p=0,053). PAPP-A'nın sinsiyotrofoblastlardan sentezlendiği ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-4 (IGFBP-4) için proteaz fonksiyonu gördüğü bilinmektedir. PAPP-A düşük düzeylerde olduğunda IGFBP düzeyleri artar, sonuç olarak serbest IGF düzeyleri düşer. IGF, trofoblastlarda glukoz ve aminoasit alımını kontrol ederek büyümeyi regüle etmede önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca desiduanın parakrin ve otokrin kontrolünde de rol oynadığı düşünülmektedir. Bundan dolayı IGF'nin düşük olduğu hallerde plasentasyon, plasental fonksiyon ve takiben fetal gelişim bozulur. Dolayısıyla ilk trimesterde preeklampsi ve IUGR gibi anormal trofoblastik invazyonla ilişkili olabilecek

obstetrik durumlarda PAPP-A düzeylerinin düşük olması beklenen bir durum olarak yorumlanmaktadır (12). Öte yandan 35.948 tekil gebede 11-13 haftalar arasında çeşitli maternal faktörler ve bazı belirteçler kullanılarak yapılan bir prospektif çalışmada preeklampsi taramasında kullanılacak bir risk modeli oluşturmaya çalışmışlardır. Bu modelde PAPP-A'nın kullanılmasının tarama performansına bir katkısı olmadığı gösterilmiştir (13).

Çalışmamızda yüksek ilk trimester β -hCG değerleri ile IUGR arasında anlamlı ilişki izlenmiştir. Bu oran β -hCG MoM değerleri 90. persantil ve üstünde anlamlı bulunmuştur. Birinci trimester serbest β -hCG değerleri ile obstetrik komplikasyonların ilişkisini araştıran çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Hem düşük hem de yüksek β -hCG değerlerinin fetal kayıp ve IUGR ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Düşük β -hCG değerleri ile ilişki görülen çalışmalarda da 1. persantil gibi anormal düzeyde düşük değerlerden bahsedilmektedir (6). Goetzing ve ark.'nın (14) yaptığı bir çalışmada, serbest β -hCG'nin 90. persantil (1,97 MoM) üzerinde olması ile SGA arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Plasental villuslardan yüksek oranda serbest β -hCG'nin salınımının görüldüğü bu durum düşük oksijene bağlı ortam şartları ile ilişkilendirmişlerdir. IUGR ve gebeliğin hipertansif hastalıklarında görülen uteroplasental yetmezliğin erken değişiklikleri plasentaya giden oksijen miktarında azalmaya neden olabilir, bunun da β -hCG'nin fazla salınmasına yol açabildiği öne sürülmüştür. Bu fenomen ikinci trimester serum taramasında önceden gözlenmiş olup aynı prensibin ilk trimester serum taramasına da uygulanabileceği, hatta anormal plasentasyonla ilişkili erken değişiklikleri yansıtabileceği öngörülmüştür.

AFP plasenta ya da fetomaternal membranlardan difüzyon yoluyla anneye geçen bir onkofetal glikoproteindir. Yapısal olarak normal bir fetüste maternal AFP düzeylerinin yükselmesini açıklamak için yapılan teorik mekanizmalar şunlardır: Fetal-maternal-plasental bariyerin bozulması, erken ablasyon nedeniyle plasental vasküler hasar, fetal-maternal kanama, fetal-plasental iskemi. AFP ve kötü obstetrik sonuçlar arasında neden sonuç ilişkisi olması yerine, bu kötü obstetrik sonuçlara neden olan faktörlerin aynı zamanda AFP'nin de yükselmesine sebep olduğu düşünülmektedir (12).



Şekil 1: Preeklampsi ve gestasyonel HT için tüm belirteçlerde ROC eğrisinin karşılaştırması

HT: Hipertansiyon, ROC: Alıcı işletim karakteristiği, hCG: İnsan koryonik gonadotropini, MoM: Multiple of the Median, PAPP-A: Gebelikte ilişkili plazma protein-A

Tablo 5: Preeklampsi ve gestasyonel HT için tüm belirteçlerde ROC eğrisinin karşılaştırılması

Değişken	AUC	p-değeri	%95 Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır
İkili test PAPP-A MoM	0,368	0,041	0,242	0,494
İkili test β -hCG MoM	0,500	0,999	0,367	0,633
Üçlü test AFP MoM	0,523	0,720	0,389	0,658
Üçlü test hCG MoM	0,640	0,030	0,505	0,776
Üçlü test uE3 MoM	0,453	0,471	0,321	0,586

β -hCG: Beta insan koryonik gonadotropini, MoM: Multiple of the Median, PAPP-A: Gebelikte ilişkili plazma protein-A, AUC: Eğri altında kalan alan, AFP: Alfa fetoprotein, uE3: Unkonjuge estriol, HT: Hipertansiyon, ROC: Alıcı işletim karakteristiği

Plasenta previalı hastalarda AFP yüksekliğinin olmasının plasenta akreata/inkreata/perkreata gibi invazyon anomalileri riskini 8 kat artırdığı gösterilmiştir. Prevalı hastalarda AFP değerlerinin normal olması anormal plasental adherens olmadığını büyük oranda öngörebildiği öne sürülmüştür. Bunun nedeninin de plasental invazyon olgularında maternal-fetal ara yüzün bozulması sonucu AFP'nin maternal dolaşıma daha fazla geçmesi olduğu düşünülmüştür (15,16). Çalışmamızda da plasenta previa izlenen 3 olgu mevcuttu, hepsinin AFP değerleri 10-90. persantil arasındaydı, hiçbirisinde plasental invazyon anomalisi izlenmedi.

77.149 Danimarkalı gebede yapılan kohort çalışmasında, Krause ve ark. (17) 2,5 MoM'den yüksek AFP değerlerinde spontan abort, preterm doğum, SGA, DDA, neonatal mortalite risklerinin arttığını görmüşlerdir. AFP düzeylerinin 0,25 MoM'den düşük olmasının da spontan abort, preterm doğum, intrauterin fetal ölüm açısından artmış risk altında olduklarını bulmuşlardır. Çalışmamızda da benzer şekilde AFP değeri 95. persantilin üzerinde olan olgularda DDA riskinin arttığını, AFP MoM değeri 10. persantilin altında olan olgularda ise 24. hafta sonrasında fetal ölüm riskinin 9 kat arttığını bulduk.

On beşinci ve yirminci haftalarda yapılan prospektif bir çalışmada, AFP 2,5 MoM'nin üzerinde olan grupta çok yüksek nöral tüp defekti riski dışında, diğer major konjenital defektler, fetal kayıp, neonatal kayıp, DDA, yenidoğan komplikasyonları, oligohidramniyos, ablasyo plasenta ve preeklampsi riskinin arttığını bulmuşlardır (18). Çalışmamızda yüksek AFP değerlerinde ablasyo plasenta riskinin de arttığını izledik ancak bu risk artışı istatistiksel açıdan anlamlı değildi ($p=0,073$), bu durumun çalışma grubumuzda ablasyo plasenta olgu sayısının az olmasına bağlı olabileceğini düşündük.

İkinci trimesterde artmış hCG düzeylerinin, AFP'ye benzer şekilde, plasental disfonksiyonla açıklanabilecek bir takım kötü obstetrik sonuçlarla ilişkisi vardır. Bu sonuçlardan bazıları preeklampsi, erken fetal kayıp, geç fetal kayıp, preterm eylem ve IUGR olarak bildirilmiştir (11). Çalışmamızda da hCG düzeylerinin artması ile gebeliğin hipertansif hastalıkları arasında ilişki bulundu, hatta hCG düzeyi arttıkça bu riskin daha da arttığı görüldü. hCG'nin 95. persantilin üstündeki düzeylerinde preeklampsi/gestasyonel HT gelişme riski 7 kata kadar artmaktaydı. Bunun nedeni uteroplasental hipoperfüzyona bağlı sitotrofoblastlarda hipoksik değişiklikler oluşması ve bunun hiperplazi, sitokin salınımı gibi yanıtları indüklemesi olabilir. Sonuçta proliferen olan hücrelerden daha fazla hormon salınarak dolaşıma verilmekte, maternal dolaşımda da hCG düzeyleri artmaktadır.

Yüksek hCG seviyeleriyle plasenta previa ve ablasyo plasenta arasında da ilişki olduğunu saptadık. Bu da plasenta ile ilişkili hastalıklarda, plasental vasküler hasar ya da feto-maternal bariyerdeki değişiklikler sonucu ortaya çıkmış olabilir.

İkinci trimester tarama testinin son belirteci de fetal adrenal, fetal karaciğer ve plasentanın üçünün aktif çalışmasıyla sentezlenen estrioldür. uE3 ve kötü obstetrik sonuçların ilişkisini araştıran yayınların çoğunda düşük uE3 seviyeleri ile obstetrik komplikasyonların ilişkisi gösterilmiştir. Çalışmamızda da uE3 düzeyleri düştükçe preeklampsi/gestasyonel HT ve DDA riskinin de artmakta olduğunu gösterdik. Erciyes Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada uE3 düzeyinin 0,5 MoM'den düşük olması ile preeklampsi ve HELLP sendromu gelişimi arasında anlamlı ilişkili olduğu bulunmuştur (19). Yaron ve ark. (20) da, 0,5 MoM'un altındaki düşük uE3 düzeylerinin düşük, IUGR, gestasyonel HT ve ölü doğum risklerini artırdığını göstermiştir. Başka bir çalışmada da düşük uE3 düzeyleri (0,5 MoM ve altı) spontan abort, SGA (doğum ağırlığının 5. ve 10. persantilin altında olması) sonuçlarıyla ilişkili bulunmuştur (11).

Artmış uE3 seviyelerinin kötü obstetrik sonuçla istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirten çalışmalar mevcuttur (21). Bizim çalışmamızda da yüksek uE3 düzeyleri makrozomik bebek doğum riski hariç diğer tüm obstetrik sonuçlarla ilişkisiz bulunmuştur.

Yapılan bazı çok merkezli ve olgu sayısı fazla olan popülasyon çalışmalarında maternal serum belirteçlerinin tek başına kullanılmasından kombinasyonlarının yapılmasının etkili olacağı gösterilmiştir. Anormal belirteçlerin sayısı arttıkça kötü obstetrik sonucu predikte etme gücü artacaktır. 33145 kadının değerlendirildiği FASTER çalışmasının verileri analiz edildiğinde, ikinci trimester dördü tarama testi yapılan gebelerde tek anormal belirtece sahip gebelere göre iki, üç ya da dört anormal belirteci olanlarda kötü obstetrik sonuç için daha yüksek risk altında oldukları görülmüştür (11).

Maternal serum belirteçleriyle anöploidi ve kötü obstetrik sonuçlar arasındaki ilişkiyi tespit etmede yapılan çok sayıda yayında, bu kadar güçlü istatistiksel ilişkiler gösterilmiş olsa da bu belirteçlerin klinikte tarama testi olarak kullanılmalari için sensitivite ve pozitif prediktif değerleri çok düşüktür. Literatürde 2 ya da daha fazla dördü tarama testi belirtecinin anormal olması durumunda 32 haftadan önce preterm doğumlar için sensitivite %16, spesifite %97, pozitif prediktif değer %4,2 olarak bulunmuştur. Yirmi dördüncü hafta ve öncesinde fetal kayıp için ise sensitivite %25, spesifite %96, pozitif prediktif değer %4,5 olarak bulunmuştur (11). Biz çalışmamızda preeklampsi/gestasyonel HT'yi predikte etmede en iyi belirteç olarak üçlü test hCG'yi saptadık, ancak 1,13 MoM değeri cut-off alındığında hCG'nin bile sensitivite %61,9 ve spesifite %68,4 gibi düşük oranlarda kaldığını bulduk.

Birinci ve ikinci trimester tarama testinde açıklanamayan anormal belirteç seviyeleri ile obstetrik komplikasyonlar arasındaki ilişki saptanınca bu gebeliklerdeki morbiditeyi azaltmak için atılacak bir sonraki adımın ne olacağı tartışılmıştır. Erken ve sık yapılan takibin etkili olmadığını gösterilmiştir

(22). Van-Rijn ve ark. (23), fetal ölümün gerçekleştiği gebelik haftasını incelediklerinde, maternal serum belirteçleri normal olan gebelerde ortalama 28. gebelik haftasında, AFP ve hCG'nin arttığında ise ortalama 20. gebelik haftasında intrauterin ölüm tespit etmiştir. Aynı şekilde başka bir çalışmada da, fetal ölümü engellemek için yapılacak seri fetal iyilik hali testlerinin ikinci trimester sonlanmadan başlanması gerektiği öne sürülmüştür (24). Kanada Kadın Doğum Cemiyeti ise açıklanamayan artmış AFP, hCG, inhibin A ve düşük PAPP-A düzeyleri görülen hastalarda ikinci trimester uterin arter Doppleri yapılmasını önermektedir (21).

Anormal serum belirteçleri varlığında preeklampsi gibi kötü obstetrik sonuçları engelleyebilmek için bazı müdahaleler denenmiştir, bunların başında düşük doz aspirin tedavisi gelmektedir (25). Altı yüz seksen iki gebede yapılan bir çalışmada aspirin başlanan tüm gebelerde doğum ağırlığında aspirin kullanmayanlara göre artış izlenmiştir (300 gr), ancak bu artışın ikinci trimester hCG düzeyi 2 MoM'nin üstünde olan grupta çok daha fazla olduğu (416 gr) görülmüştür (26).

Sonuç

Fetal anöploidi ve yapısal anomalilerin yokluğunda, birinci ve ikinci trimester tarama testlerindeki maternal serum belirteçleri ve kötü obstetrik sonuçlar arasında anlamlı ilişkiler mevcuttur. Anormal belirteç sayısı arttıkça ya da belirtecin değeri uç değerlere ulaştıkça kötü obstetrik sonuçların da ortaya çıkma riski artmaktadır. Ancak obstetrik komplikasyonların taramasında yalnız başına bu belirteçlerin kullanılmasının sensitivite ve pozitif prediktif değerleri görece düşüktür. Mevcut verilerle, anormal belirteç saptanan hastalarda uygulanacak kanıtlanmış bir izlem protokolü oluşturulamamıştır. Gelecekteki çalışmalar, nedeni saptanamamış anormal anöploidi belirteçleri olan kadınlarda yönetim stratejileri üzerine yoğunlaşmalı ve kötü obstetrik sonuçlar açısından risk taşıyan hastaları belirlemede bir tahmin modeli oluşturulmalı, bu modele katkıda bulunacak yeni belirteçler tanımlanmalıdır. Kötü fetal ve maternal sonuçların azaltılması için, profilaktik müdahaleler açısından prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu'ndan 27 Ocak 2016 tarihinde 4 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.C., A.T.Ç., Dizayn: M.C., A.T.Ç., Veri Toplama veya İşleme: M.C., Analiz veya Yorumlama: M.C., A.T.Ç., Literatür Arama: M.C., Yazan: M.C.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353:2001-2011.
2. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, et al. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3:CD012599.
3. Alamillo CM, Krantz D, Evans M, et al. Nearly a third of abnormalities found after first-trimester screening are different than expected: 10-year experience from a single center. *Prenat Diagn.* 2013;33:251-256.
4. Kazerouni NN, Currier RJ, Hodgkinson C, et al. Ancillary benefits of prenatal maternal serum screening achieved in the California program. *Prenat Diagn.* 2010;30:981-987.
5. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (The FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1446-1451.
6. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1452-1458.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol.* 2019;133:97-109.
8. No authors listed. Practice Bulletin No. 145: Antepartum Fetal Surveillance. *Obstet Gynecol.* 2014;124:182-192.
9. No authors listed. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019;133:1.
10. American Diabetes Association. Erratum. Classification and diagnosis of diabetes. Sec. 2. In Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl.1):S13-S22.
11. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2005;106:260-267.
12. Dugoff L; Society for Maternal-Fetal Medicine. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol.* 2010;115:1052-1061.
13. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:103.
14. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, et al. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:412.
15. Hung TH, Shau WY, Hsieh CC, et al. Risk factors for placenta accreta. *Obstet Gynecol.* 1999;93:545-550.
16. Oztas E, Ozler S, Caglar AT, et al. Analysis of first and second trimester maternal serum analytes for the prediction of morbidly adherent placenta requiring hysterectomy. *Kaohsiung J Med Sci.* 2016;32:579-585.
17. Krause TG, Christens P, Wohlfahrt J, et al. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and risk of adverse pregnancy outcome(1). *Obstet Gynecol.* 2001;97:277-282.

18. Milunsky A, Jick SS, Bruell CL, et al. Predictive values, relative risks, and overall benefits of high and low maternal serum alpha-fetoprotein screening in singleton pregnancies: new epidemiologic data. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161:291-297.
19. Kırlangıç MM, Açmaz G, Şahin E, et al. The assessment of the perinatal outcomes of the patients who underwent quad screening test. *Perinatal Journal.* 2020;28:28-35.
20. Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, et al. Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum alpha-fetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:968-974.
21. Gagnon A, Wilson RD; Society Of Obstetricians And Gynaecologists Of Canada Genetics Committee. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30:918-932.
22. Huerta-Enochian G, Katz V, Erfurth S. The association of abnormal alpha-fetoprotein and adverse pregnancy outcome: does increased fetal surveillance affect pregnancy outcome? *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184:1549-1555.
23. van Rijn M, van der Schouw YT, Hagens AM, et al. Adverse obstetric outcome in low- and high- risk pregnancies: predictive value of maternal serum screening. *Obstet Gynecol.* 1999;94:929-934.
24. Chandra S, Scott H, Dodds L, et al. Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:775-781.
25. No authors listed. ACOG Committee Opinion No. 743. Low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132:44-52.
26. Wenstrom KD, Hauth JC, Goldenberg RL, et al. The effect of low-dose aspirin on pregnancies complicated by elevated human chorionic gonadotropin levels. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:1292-1296.