

DERLEME

**İsmail Bıyık
Ahmet Karataş
Seyit Ali Köse**

Düzce Tıp Fakültesi, Kadın
Hastalıkları ve Doğum AD.
Düzce.

Yazışma Adresi:
*Dr. Ahmet Karataş
Düzce Tıp Fakültesi, Kadın
Hastalıkları ve Doğum AD, 81600,
Konuralp, Düzce.
Tel: 0090 505 638 13 44
Faks: 0090 380 542 13 87
Email: akaratas1973@hotmail.com*

Konuralp Tıp Dergisi
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralpgeneltip@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Yüksek Riskli Gebelikleri Belirlemede Down Sendromu Tarama Belirteçleri ve HLA-G

ÖZET

Yüksek riskli gebelik, anneyi ya da fetüsü etkileyen bir ya da daha fazla sağlık problemi olan gebelikleri tanımlar. Preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum, preterm erken membran rüptürü fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Preeklampsi; yüksek riskli gebelikler içerisinde maternal, fetal morbidite ve mortalityyi en sık artıran risk olarak hala güncelliğini devam ettirmektedir. Özellikle son yıllarda yüksek riskli gebelikleri ilk trimesterde belirlemeye yönelik adımlar atılmıştır. Çalışılan moleküller arasında plasental trofoblastik invazyon defekti ile ilişkili çözünebilir HLA-G, gebelikle ilişkili plazma proteini A, serbest beta insan koryonik gonadotropini, alfa fetoprotein, inhibin, östriol yer almaktadır. Yüksek riskli gebelerin ilk trimesterde saptanması durumunda daha yakın takibi sağlanacak, gebelik komplikasyonlarını önlemeye yönelik stratejiler geliştirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Yüksek Riskli Gebelik, Down Sendromu Tarama Belirteçleri, HLA-G

Down's Syndrome Screening Markers and HLA-G to Determine High-risk Pregnancies

ABSTRACT

High risk pregnancy defines pregnancies that affects mother or fetus, and experience one or more health problems. Pre-eclampsia, intrauterine growth retardation, preterm labor, preterm premature rupture of membranes is the leading cause of fetal morbidity and mortality. Pre-eclampsia is still continuing actuality as the most common risk increasing factor on maternal and fetal morbidity and mortality in high-risk pregnancies. Especially, in recent years, steps have been taken to identify high-risk pregnancies during the first trimester. Among the molecules studied in soluble HLA-G associated with defect in placental trophoblast invasion, pregnancy-associated plasma protein A, free beta human chorionic gonadotrophin, alpha fetoprotein, inhibin, estriol are included. In the case of detection of high risk pregnancies in the first trimester, closer monitoring will be provided and strategies for preventing pregnancy complications will be improved.

Key Words: High-Risk Pregnancy, Down Syndrome Screening Markers, HLA-G

YÜKSEK RİSKLİ GEBELİKLER

Yüksek riskli gebelik, annesi ya da fetüsü etkileyen bir ya da daha fazla sağlık problemi olan gebelikleri tanımlar. 35 yaş üstü veya 15 yaş altı gebelik, normalden az veya fazla kilolu olmak, çoğul gebelik, gebelikte diyabet, hipertansiyon, kalp hastalığı, astım, epilepsi; öyküde preterm eylem, prematür doğum, konjenital anomalili bebek olması yüksek riskli gebelik olarak değerlendirilir. Preeklampsi, intrauterin gelişmenin kısıtlanması (IUGR), preterm doğum, preterm erken membran rüptürü ise fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Yüksek riskli gebelikleri belirlemek için sayısız çalışmaya yapılmış fakat bu konuda rutin kullanıma girmiş test ya da yöntem henüz bulunamamıştır. Çalışılan moleküller arasında plasental trofoblastik invazyon defekti ile ilişkili çözünebilir HLA-G, gebelikle ilişkili plazma proteini A (PAPP-A), serbest beta insan koryonik gonadotropini (β -HCG), alfa fetoprotein (AFP), inhibin, östriol (E_3) yer almaktadır.

Bu derlemede patogeneplerinde plasental trofoblastik invazyon defekti olan preeklampsi, IUGR, preterm doğum, erken membran rüptürü gibi yüksek riskli gebelikler ve bu gebelikleri önceden belirlemeye yönelik biyokimyasal belirteçler hakkında bilgi verilecektir.

Preeklampsi

Hipertansif hastalıklar gebelerin %5-10'unu etkilemekte, neonatal ve maternal morbidite ve mortaliteyi artırmaktadırlar (1-3). Preeklampsinin etyopatogeneplerinde tek bir teori olmamakla birlikte anormal trofoblastik invazyon teorisi öne çıkmaktadır. Erken gebelikte kalın duvarlı, musküler spiral arterler; genişlemiş ve ince duvarlı, uterin kan akımını 10 kat artırmaya uyumlu yapıya dönüşür. Bu dönüşüm plasentanın endovasküler trofoblast hücrelerinin spiral arterleri invazyonunu içerir. Preeklampsi gelişen hastalarda spiral arterlerin invazyonu eksik olur ve bu damarlar kalın ve musküler kalmaya devam eder. Preeklampsi etyopatogeneplerinde immun sistem değişiklikleri de araştırılmıştır. Klasik olmayan insan lökosit antijeni-gestation (HLA-G), normal plasenta tarafından salgılanır ve immunolojik olarak yabancı olan plasentaya karşı annede immun yanıtı düzenler. Preeklampsi gebelerden elde edilen plasental doku daha az ve değişik HLA-G proteinleri sentezler, plasentaya karşı annede toleransın bozulmasına neden olur (2).

Intrauterin büyüme kısıtlılığı

Intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR), erken doğumdan sonra perinatal ölümlerin ikinci önemli nedenidir (4). Doğum ağırlığı 10 persentil ve altında saptanan bebekler için kullanılır (5). Patolojik büyüme fetüse besin ve oksijen taşınmasının yetersiz olduğu uteroplental yetmezliğin bir sonucu olarak ortaya çıkar. IUGR'de annede spiral arterlerin trofoblastik

invazyonunda ve damarsal yeniden yapılanmada eksiklik olduğu gösterilmiştir (6).

Oligohidramnios

Amnion sıvısı ultrasonografi ile tek cep ya da dört kadran ölçümü ile değerlendirilebilir. Tek cep ölçümünde en derin cep 1-2 cm'den az, amniotik sıvı indeksi (AFI) ölçümünde ise dört kadran toplamı 5 cm'den az ise oligohidramnios olarak adlandırılır (7,8). Oligohidramnios fetal ve maternal nedenler ile oluşabilir. Maternal sebepler arasında dehidratasyon, hipertansiyon, uteroplental yetersizlik, antifosfolipid sendrom ve idiyopatik nedenler yer alır.

Preterm eylem

Preterm eylem 37. gebelik haftasından önce düzenli uterin kontraksiyonların başlaması ve buna bağlı servikal değişikliklerin olmasıdır. Preterm doğum ise 37. gebelik haftasından önce doğumun gerçekleşmesidir (9,10).

Erken membran rüptürü

Gebelik yaşından bağımsız olarak, doğum eylemi başlamadan önce membranların spontan rüptürü erken membran rüptürü (EMR) olarak tanımlanır. EMR gebeliklerin %8-10'unu etkiler. Preterm EMR ise gebeliğin 37. haftasından önce görülür, tüm gebeliklerin %3'ünü komplike eder, tüm preterm doğumların üçte birinden sorumludur (11,12). Gerek EMR, gerekse de preterm EMR artmış fetal ve maternal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (12). Preeklampsi ve IUGR'de olduğu gibi preterm eylem ve preterm EMR'de de uteroplental yetersizliğe neden olan spiral arterlerin miyometrial tabakasındaki dönüşüm yetersizliği gösterilmiştir (9,10).

Abortus

Gebeliğin 20 haftadan önce sonlanması veya gebelik ürününün 500 g'ın altında olması durumunda abortustan bahsedilir. Klinik abortus insidansı %10-15'dir. Etiyolojisinde birçok faktör yanında yetersiz trofoblast invazyonundan da bahsedilmektedir (13).

Human Lökosit Antijen - Gebelik

Fetal genomun yarısı babadan gelen bir allograft olduğu bilinmesine rağmen, bu allografta karşı immuntoleransın nasıl oluştuğu net değildir (14). Bu konu ile ilgili ilgi çeken moleküller arasında Human Lökosit Antijen – Gebelik (HLA-G) de yer almaktadır. HLA-G ilk kez 1987 yılında Geraghty ve ark. (15) tarafından rapor edilmiştir. HLA-G antijenleri ekstravillöz sitotrofoblastlar, bazı villöz trofoblastik kök hücreleri, ilk trimester plasentasının koryonik fetal damar endotel hücreleri ve amnion epitel hücreleri tarafından üretilir (16). HLA-G'nin sitokin salınımını ayarlayarak trofoblastik hücre invazyonunu kontrol ettiği ve lokal immun-supresif durumu sağladığı düşünülmektedir (17). HLA-G'nin membrana bağlı HLA-G1, G2, G3, G4 ve çözümlü formda sHLA-G5, G6, G7 olmak üzere yedi izoformu vardır

(10,18-20). HLA-G'nin dokuya özgü üretimi yarı-allojenik fetüsün anne tarafından toleransında önemli rol oynadığını düşündürmektedir (16,21,22). Çözünabilir HLA-G (sHLA-G), doğal öldürücü (NK) hücrelerinin işlevlerini ve NK hücresi aracılı sitotoksistiteyi baskılar (23). Trofoblast hücreleri klasik MHC sınıf I ve sınıf II moleküllerini üretmezler. MHC moleküllerini üretmeyen hücreler immun sistem tarafından ortadan kaldırılır, oysa HLA-G immunolojik olarak nötral olan trofoblastları tahribattan korur (24).

Çözünabilir HLA-G maternal spiral arterleri istila eden endovasküler trofoblastik hücreler tarafından salıverilir, bu nedenle maternal kanda bulunur (25). Gebeliğin özellikle ilk trimesterinde diğer trimesterlere göre daha yüksek düzeydedir ve terme doğru giderek azalır (26). Yapılan çalışmalarda anne kanında sHLA-G düzeylerinin sağlıklı gebeliklerle karşılaştırıldığında intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi ve spontan abortus gibi durumlarda daha düşük (17,22,26,27), preterm eylemde ise artmış bulunmuştur (26,28). Bazı çalışmalar azalmış HLA-G üretiminin, preeklampsinin patofizyolojisinde invazif trofoblast etkinliğinde azalma ile rol oynadığını desteklemektedir (29,30). Prekonsiyonel dönemde NK hücre aktivitesi yüksek olan kadınlarda spontan abortus riski NK hücre aktivitesi normal olan kadınlara göre 3.5 kat fazla bulunmuş (31), benzer şekilde abortus oranı daha yüksek olan grupta sHLA-G düzeyi daha düşük saptanmıştır (32,33). Preeklampsi olgularının term plasentalarının implantasyon bölgesindeki ekstrasvillöz trofoblastlar tarafından üretilen sHLA-G düzeyi de normal gebelere göre daha düşük bulunmuştur (34). HLA-G1 düzeyi şiddetli preeklampsi gebeliklerde (28) ve preterm doğum yapan annelerde kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (29). Anne kanında sHLA-G düzeyi plasenta dekolmanı olgularında kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (35). Steinborn ve ark. (26) kontrol edilemeyen preterm eylem grubunda üçüncü trimesterde kan sHLA-G1/G5 düzeylerini anlamlı olarak artmış, ancak uzamış preterm membran rüptürü grubunda bu artış gözlenmemiştir. Aynı çalışmada term gebelerde sHLA-G1/G5 düzeyi gebe olmayanlara göre yüksek saptanmıştır. Yine ikinci trimesterde uterin arterde notch (yetersiz trofoblast invazyonunun bir göstergesi) saptanan olgularda sHLA-G1/G5 düzeyi, saptanmayan olgulara göre düşük bulunmuş ve sHLA-G1/G5 düzeyi ile yetersiz trofoblast invazyonu arasında ilişki doğrulanmıştır.

Rizzo ve ark. (28) sHLA-G1/G5 ve sHLA-G1 düzeylerinin gebelik sonuçları ile ilişkisini araştırmışlar, şiddetli preeklampsi gelişen olgularda geç gebelikte (32. gebelik haftasından sonra) anne serumunda sHLA-G1 düzeyini kontrol grubundan daha düşük saptamışlardır. Ancak HLA-G5 düzeyleri açısından preeklampsi, gestasyonel hipertansiyonlu ve kronik hipertansiyonlu olgular

ile normotansif olgular arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Prematür doğum yapan olgularda serum sHLA-G1 düzeyleri, kontrol olgularına göre düşük bulunmuştur. sHLA-G1/G5 düzeylerinin şiddetli preeklampsi/HELLP sendromunun belirlenmesinde istatistiksel anlamlı belirteç olduğu belirtilmektedir. Sonuç olarak şiddetli preeklampsi, spontan abortus, intrauterin gelişme geriliği, prematür doğum olgularında anne serumunda sHLA-G düzeyleri, kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. sHLA-G1'in bu gibi durumları belirlemede HLA-G5'e göre daha anlamlı olduğu belirtilmiştir.

PAPP-A

İlk kez gebe serumunda 1972 yılında Gall ve Halbert tarafından tanımlanan ve plasental sinsiyotrofoblastlar tarafından salgılanan bir proteindir. İmmun reaksiyonları baskılayarak gebeliğin devamında rol oynayabileceği düşünülmektedir (36,37). PAPP-A bir proteazdır ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 4'ü (IGFBP-4) yıkar. IGFBP ise insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) I ve II'yi bağlar. IGF'ler hücre membranındaki reseptörlerine bağlanarak büyümede önemli rol oynarlar. IGFBP, IGF'yi bağladığında onun etki etmesini önler. Dolayısıyla düşük PAPP-A düzeyleri artmış IGFBP ve azalmış IGF düzeyleri ile ilişkilidir. IGF'ler desiduaya trofoblastların invazyonunda otokrin ve parakrin önemli rol oynarlar. PAPP-A düzeyi düşük saptanan gebelerde, normal saptananlara oranla IUGR, prematüre doğum, preeklampsi ve ölü doğum gibi komplikasyonların arttığı gözlenmiştir (38).

HCG

İlk kez 1912 yılında tanımlanmış, plasental sinsiyotrofoblastlar tarafından salınan, α ve β subünitlerden oluşan protein yapıda moleküldür (39). Serbest β -hCG, β subününün N terminaline oligosakkarit eklenerek sentezlenir. Gebeliğin 11-14. haftasında Down Sendromu taramasında, anne kanında PAPP-A ve serbest β -hCG bakılır. β -hCG düzeyi yüksek saptanan gebelerde, normal saptanan gebeliklere göre IUGR, preterm doğum, preeklampsi ve fetal kayıp oranlarının arttığı gözlenmiştir (40,41).

Alfa fetoprotein

Alfa fetoprotein (AFP), büyük kısmı fetal karaciğerden, bir kısmı ise yolk kesesinden salgılanan glikoprotein yapıda moleküldür. Fonksiyonu bilinmemekle birlikte fetal kanda steroid yapıdaki hormonların taşıyıcısı olarak görev yapıyor olabilir. AFP aynı zamanda değişik büyüme faktörleriyle birlikte hücre büyümesini kontrol ediyor olabilir (42). Bazı fetal anomalilerde yüksekliği gibi, anne kanında AFP artışı çoğul gebeliklerde, spontan abortus, ölü doğum, preterm doğum, preeklampsi, yenidoğan ölümü ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olabilir. Düşük doğum ağırlığında artışı muhtemelen uygun olmayan

intrauterin çevreye tepki olarak artan villus yüzeyini yansıtmaktadır (43,44). Maternal kandaki çok düşük düzeyleri ise yenidoğanlarda artmış doğum ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur (45).

Östriol

Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ve 16 α -hidroksi DHEA-S'in androjenlere dönüşümü sonrası aromatisasyonu ile plasenta tarafından üretilir. Plasental sülfataz ile sülfat koparılarak fetal adrenalde unkonjuge östriol oluşturulur. Plasental sülfataz aktivitesi düşük veya yetersiz olduğunda maternal serum östriol (MSuE₃) düzeyinin düşeceği bildirilmektedir (46). Düşük düzeylerinin ilerde gelişecek preeklampsi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte, duyarlı bir belirteç değildir (47). Üçlü tarama testinin bir komponenti olarak pratikte kullanılmaktadır.

İnhibinler

Gebeliğin devamı için gerekli olan fetomaternal iletişimin kontrolünde görev alırlar. İnsan plasentası, desidua ve fetal membranlar; anne serumu, amniotik sıvı, kordon kanındaki inhibin A ve inhibin B üretiminin major bölgeleridir. Anne kanındaki inhibin A, esas olarak plasenta tarafından sentezlenir (48-50).

Spencer ve ark. 24'ü preeklampsi geliştiren, 144'ü normotansif olguda vaka kontrol çalışması yapmışlardır (51). Olgularda 22-25. gebelik haftaları arasında PAPP-A, serbest β -HCG, aktivin A, inhibin A düzeylerine bakılmış, preeklampsi geliştiren grupta, kontrol grubuna göre serum PAPP-A, serbest β -hCG, aktivin A ve aktivin B düzeyleri anlamlı derecede artmış bulunmuştur. Spencer ve ark. (52) diğer bir çalışmalarında 44'ü erken preeklampsi olmak üzere 88 preeklampitik, 446 kontrol grubundan oluşan vaka kontrol çalışmasında olgulardan 11-14 gebelik haftasında PAPP-A düzeylerine bakılmış, PAPP-A düzeyleri erken başlangıçlı preeklampitiklerde, geç başlangıçlı olanlara oranla, her iki grupta ise normotansiflere oranla daha düşük bulunmuştur. Smith ve ark. 8-14 haftalık 8839 gebede PAPP-A ve serbest β -hCG değerlerini gebelik sonuçları ile karşılaştırmışlar, PAPP-A değeri 5 persentil altında olan gebelerin IUGR, prematür doğum, preeklampsi ve ölü doğum, serbest β -hCG değeri 5 persentil altında olan gebelerin ise IUGR açısından artmış riske sahip olduklarını ifade etmişlerdir (53). Huang ve ark. (54) 141698 gebeyi içeren retrospektif derlemelerinde, ilk ve ikinci trimester Down Sendromu taramalarının biyokimyasal belirteçlerinin gebelik sonuçları ile ilişkisine bakılmış, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında AFP ve total hCG düzeyleri preeklampsi, preterm doğum, IUGR ve fetal kayıp açısından istatistiksel anlamlı şekilde yüksek, PAPP-A ve östriol seviyeleri ise düşük saptanmıştır. Goetzinger ve ark. (55) 3716 olguluk retrospektif kohort çalışmanın sonuçlarını rapor etmişler, ilk trimester PAPP-A değeri 5 ve 10 persentilin altında saptanan

olgularda istatistiksel anlamlı daha çok preeklampsi geliştiğini fakat serbest hCG değeri ile preeklampsi arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadığını rapor etmişlerdir. 2844 olgu ile retrospektif kohort başka bir çalışmada serbest β -hCG ve PAPP-A için Multiple of Median (MoM) değeri preeklampsi, prematür doğum, IUGR ve dekolman plasenta olgularında kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (56). Bazı çalışmalarda 11-13 gebelik haftasında bakılan PAPP-A MoM değeri, preeklampsi gelişen olgularda kontrol olgularına göre düşük bildirilmekle beraber (57,58), bazılarında gruplar arasında fark bulunamamış (59,60), serum PAPP-A'nın erken başlangıçlı preeklampsi ve IUGR için tarama performansının zayıf olduğu rapor edilmiştir (60).

İkinci trimesterde anne serumunda İnhibin A düzey yüksekliği ile preeklampsi ve IUGR arasında ilişki bulunmuştur (61-63). 32 preeklampitik 3044 kontrol olgunun PAPP-A, AFP, östriol, hCG ve inhibin düzeylerinin değerlendirildiği retrospektif çalışmada; sonrasında preeklampsi gelişenlerin ilk trimester PAPP-A düzeyleri düşük, erken ikinci trimester inhibin A ve hCG düzeyleri yüksek, östriol ve AFP düzeyleri ise kontrol grubundan farksız bulunmuştur (64). 4.764 olguluk başka bir çalışmada; sonrasında preeklampsi gelişen olguların kontrol grubuna göre İnhibin A, AFP, hCG değerleri daha fazla, E3 değerleri ise farksız bulunmuştur. Prediktif değeri en yüksek olan, İnhibin A olarak rapor edilmiştir (65). İlk trimesterde PAPP-A (<0.4 MoM) ve hCG (<0.5 MoM) düşüklüğünün, ikinci trimester AFP (>2.5 MoM), HCG (>3 MoM), inhibin A (≥ 2 MoM) yüksekliği ve AFP (<0.25 MoM), E3 (< 0.5 MoM) düşüklüğünün artmış gebelik komplikasyonları ile ilişkili olduğu, fakat bu belirteçlerin obstetrik komplikasyonları belirlemede sensitivitesinin düşük, yanlış pozitiflik oranlarının yüksek olduğu bildirilmekte; ikinci ya da üçüncü trimesterde plasenta previa ile birlikte AFP yüksekliği mevcutsa; plasenta akreata, inkreata, perkreata'dan kuşkulunmak gerektiği ifade edilmektedir (66). Dugoff ve ark. (67) AFP, hCG, E3 ve İnhibin bakılan 33.145 olguda; değerlerinden birinin anormal olması durumunda artmış, birden fazla parametrenin anormal olması durumunda daha yüksek anlamlılık ile artmış gebelik komplikasyonu oranları olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu parametrelerin gebelik komplikasyonlarını belirlemede sensitivitesi düşüktür. Wald ve ark. (68) İnhibin, hCG, E3, AFP bakılan olguların preeklampsi gelişimi ile test parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, preeklampsi gelişen grupta inhibin A ve hCG değerlerini yüksek, E3 değerlerini düşük, AFP değerlerini ise kontrol grubundan farksız bildirmişlerdir. Lambert-Messerlian ve ark. (69) ikinci trimesterde bakılan İnhibin A ve hCG değeri yüksek olgularda daha yüksek oranda geç başlangıçlı preeklampsi

geliştiğini, erken başlangıçlı preeklampsiyi belirlemede İnhibin A'nın daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Stamilio ve ark. (70) ikinci trimester hCG ve AFP değerlerini preeklampsi gelişen olgularda, kontrol grubuna benzer, E3 düzeylerini düşük bildirmişlerdir. Ben ve ark. (71) ise ikinci trimester AFP ve hCG değeri yüksek olan olgularda daha yüksek oranda kötü gebelik sonuçları ile karşılaştığını bildirmişlerdir.

Sonuçlar

Preeklampsi başta olmak üzere gebelik komplikasyonlarının patofizyolojilerini anlamaya

yönelik yapılan çalışmalarda önemli bilgiler elde edilmiştir. Ancak hala yüksek riskli gebeleri önceden belirlemeye yönelik rutine girmiş molekül ve yöntem mevcut değildir. Yüksek riskli gebelerin ilk trimesterde saptanması durumunda daha yakın takibi sağlanacak, gebelik komplikasyonlarını önlemeye yönelik stratejiler geliştirilecektir. Literatürde maternal serumda çözünebilir HLA-G, ve Down sendromu tarama parametreleri'nin kombine edildiği çalışma yoktur. Bu şekilde biyokimyasal parametrelerin kombinasyonu ile bir çalışma yapılması literatüre katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Akman AC. Gebelikte hipertansif bozukluklar. Williams Doğum Bilgisi. 21. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2005;567-618.
2. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183(1):1-22.
3. Meler E, Figueras F, Mula R, et al. Prognostic role of uterine artery doppler in patients with preeclampsia. Fetal Diagn Ther 2010;27(1):8-13.
4. Güler SA. İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı. In Gabbe SG, ed. Obstetri normal ve sorunlu gebelikler. 1. baskı. İstanbul: Nobel & Güneş Tıp Kitabevi, 2009;771-814.
5. Maulik D. Fetal growth compromise: definitions, standards, and classification. Clin Obstet Gynecol 2006;49(2):214-8.
6. Maulik D, Frances Evans J, Ragolia L. Fetal growth restriction: pathogenic mechanisms. Clin Obstet Gynecol 2006;49(2):219-27.
7. Bozdağ G, Çelik NY. Oligohidramnios. In Williams Obstetrik El Kitabı. Gebelik Komplikasyonları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2010;65-7.
8. Hill LM. Oligohidramnios: sonographic diagnosis and clinical implications. Clin Obstet Gynecol 1997;40(2):314-27.
9. Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R, et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 2002;187(5):1137-42.
10. Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T, et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol 2003;189(4):1063-9.
11. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Obstet Gynecol 2007;109(4):1007-19.
12. Tanır HM, Turp AB. Erken membran rüptürü. In Gabbe SG ed. Obstetri normal ve sorunlu gebelikler. 1. baskı. İstanbul: Nobel & Güneş Tıp Kitabevi, 2009;713-32.
13. Jauniaux E, Burton GJ. Pathophysiology of histological changes in early pregnancy loss. Placenta 2005;26(2-3):114-23.
14. Ober C. HLA and pregnancy: the paradox of the fetal allograft. Am J Hum Genet 1998;62(1):1-5.
15. Geraghty DE, Koller BH, Orr HT. A human major histocompatibility complex class I gene that encodes a protein with a shortened cytoplasmic segment. Proc Natl Acad Sci USA 1987;84(24):9145-9.
16. Puppo F, Costa M, Contini P, et al. Determination of soluble HLA-G and HLA-A, -B, and -C molecules in pregnancy. Transplant Proc 1999;31(4):1841-3.
17. Roussev RG, Coulam CB. HLA-G and its role in implantation (review). J Assist Reprod Genet 2007;24(7):288-95.
18. Cecati M, Giannubilo SR, Emanuelli M, et al. HLA-G and pregnancy adverse outcomes. Med Hypotheses 2011;76(6):782-4.
19. Ishitani A, Geraghty DE. Alternative splicing of HLA-G transcripts yields proteins with primary structures resembling both class I and class II antigens. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89(9):3947-51.
20. Carosella ED, Paul P, Moreau P, et al. HLA-G and HLA-E: fundamental and pathophysiological aspects. Immunol Today 2000;21(11):532-4.
21. Le Bouteiller P, Blaschitz A. The functionality of HLA-G is emerging. Immunol Rev 1999;167:233-44.
22. Hunt JS, Petroff MG, McIntire RH, et al. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. FASEB J 2005;19(7):681-93.

23. Roussev RG, Ng SC, Coulam CB. Natural killer cell functional activity suppression by intravenous immunoglobulin, intralipid and soluble human leukocyte antigen-G. *Am J Reprod Immunol* 2007;57(4):262-9.
24. Le Bouteiller P. HLA-G in the human thymus: a subpopulation of medullary epithelial but not CD83(+) dendritic cells expresses HLA-G as a membrane-bound and soluble protein. *Int Immunol* 1999;11(6):889-98.
25. Le Bouteiller P, Solier C, Pröll J, et al. Placental HLA-G protein expression in vivo: where and what for? *Hum Reprod Update* 1999;5(3):223-33.
26. Steinborn A, Varkonyi T, Scharf A, et al. Early detection of decreased soluble HLA-G levels in the maternal circulation predicts the occurrence of preeclampsia and intrauterine growth retardation during further course of pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2007;57(4):277-86.
27. Hunt JS, Langat DK, McIntire RH, et al. The role of HLA-G in human pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol* 2006;4(Suppl 1):S10.
28. Rizzo R, Andersen AS, Lassen MR, et al. Soluble human leukocyte antigen-G isoforms in maternal plasma in early and late pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2009;62(5):320-38.
29. O'Brien M, Dausset J, Carosella ED, et al. Analysis of the role of HLA-G in preeclampsia. *Hum Immunol* 2000;61(11):1126-31.
30. Goldman-Wohl DS, Ariel I, Greenfield C, et al. Lack of human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod* 2000;6(1):88-95.
31. Somigliana E, Viganò P, Vignali M. Endometriosis and unexplained recurrent spontaneous abortion: pathological states resulting from aberrant modulation of natural killer cell function? *Hum Reprod Update* 1999;5(1):40-51.
32. Van der Ven K, Pfeiffer K, Skrablin S. HLA-G polymorphisms and molecule function-questions and more questions-a review. *Placenta* 2000;21(Suppl A):S86-92.
33. Athanassakis I, Pafliis M, Ranella A, et al. Detection of soluble HLA-G levels in maternal serum can be predictive for a successful pregnancy. *Transplant Proc* 1999;31(4):1834-7.
34. Goldman-Wohl DS, Ariel I, Greenfield C, et al. HLA-G expression in extravillous trophoblasts is an intrinsic property of cell differentiation: a lesson learned from ectopic pregnancies. *Mol Hum Reprod* 2000;6(6):535-40.
35. Steinborn A, Rebmann V, Scharf A, et al. Placental abruption is associated with decreased maternal plasma levels of soluble HLA-G. *J Clin Immunol* 2003;23(4):307-14.
36. Gall SA, Halbert SP. Antigenic constituents in pregnancy plasma which are undetectable in normal non-pregnant female or male plasma. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1972;42(4):503-15.
37. McIntyre JA, Hsi B, Faulk WP, et al. Immunological studies of the human placenta: functional and morphological analysis of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A). *Immunology* 1981;44(3):577-83.
38. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, et al. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1762-7.
39. Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;24;8:102.
40. 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(3):775-81.
41. Davidson EJ, Riley SC, Roberts SA, et al. Maternal serum activin, inhibin, human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein as second trimester predictors of pre-eclampsia. *BJOG* 2003;110(1):46-52.
42. Çalışkan E. Gebelik endokrinolojisi. In: Speroff L (ed). *Klinik jinekolojik endokrinoloji ve infertilite*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2007;259-315.
43. Williams MA, Hickok DE, Zingheim RW, et al. Elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels and midtrimester placental abnormalities in relation to subsequent adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167(4Pt1):1032-7.
44. Waller DK, Lustig LS, Cunningham GC, et al. The association between maternal serum alpha-fetoprotein and preterm birth, small for gestational age infants, preeclampsia, and placental complications. *Obstet Gynecol* 1996;88(5):816-22.
45. Baschat AA, Harman CR, Farid G, et al. Very low second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein: Association with high birth weight. *Obstet Gynecol* 2002;99(4):531-6.
46. Shenhav S, Gemer O, Sassoon E, et al. Mid-trimester triple test levels in early and late onset severe pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2002;22(7):579-82.
47. Lindheimer MD, Roberts JM, Gary F. Hypertensive disorders in pregnancy. In Chesley's ed. 3rd ed. San Diego: Elsevier, 2009.
48. Wallace EM, Crossley JA, Groome NP, et al. Amniotic fluid inhibin-A in chromosomally normal and Down's syndrome pregnancies. *J Endocrinol* 1997;152(1):109-12.

49. Petraglia F. Inhibin, activin and follistatin in the human placenta-a new family of regulatory proteins. *Placenta* 1997;18(1):3-8.
50. Muttukrishna S, Child TJ, Groome NP. Source of circulating levels of inhibin A, pro alpha C-containing inhibins and activin A in early pregnancy. *Hum Reprod* 1997;12(5):1089-93.
51. Spencer K, Yu CK, Savvidou M, et al. Prediction of preeclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy associated plasma protein-A, free beta-human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22 + 0 to 24 + 6 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27(6):658-63.
52. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, et al. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery doppler pulsatility index as markers of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29(2):128-34.
53. Smith GC, Shah I, White IR, et al. Maternal and biochemical predictors of antepartum stillbirth among nulliparous women in relation to gestational age of fetal death. *BJOG* 2007;114(6):705-14.
54. Huang T, Hoffman B, Meschino W, et al. Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2010;30(5):471-7.
55. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, 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. *Prenat Diagn* 2010;30(12-13):1138-42.
56. Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, et al. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;157(1):48-52.
57. Carbone IF, Cruz JJ, Sarquis R, et al. Assisted conception and placental perfusion assessed by uterine artery Doppler at 11-13 weeks' gestation. *Hum Reprod* 2011;26(7):1659-64.
58. Poon LC, Stratieva V, Piras S, et al. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2010;30(3):216-23.
59. Mikat B, Zeller A, Scherag A, et al. β hCG and PAPP-A in first trimester: Predictive factors for preeclampsia? *Hypertens Pregnancy* 2011;9 (Epub ahead of print).
60. Vandenberghe G, Mensink I, Twisk JW, et al. First trimester screening for intra-uterine growth restriction and early-onset pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2011;31(10):955-61.
61. Cuckle H, Sehmi I, Jones R. Maternal serum inhibin A can predict pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(10):1101-3.
62. Aquilina J, Barnett A, Thompson O, et al. Second-trimester maternal serum inhibin A concentration as an early marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(1):131-6.
63. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, et al. Is mid-trimester maternal serum inhibin-A a marker of preeclampsia or intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(6):540-3.
64. Kang JH, Farina A, Park JH, et al. Down syndrome biochemical markers and screening for preeclampsia at first and second trimester: correlation with the week of onset and the severity. *Prenat Diagn* 2008;28(8):704-9.
65. Ree PH, Hahn WB, Chang SW, et al. Early detection of preeclampsia using inhibin-A and other second-trimester serum markers. *Fetal Diagn Ther* 2011;29(4):280-6.
66. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(10):918-49.
67. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005;106(2):260-7.
68. Wald NJ, Morris JK. Multiple marker second trimester serum screening for pre-eclampsia. *J Med Screen* 2001;8(2):65-8.
69. Lambert-Messerlian GM, Silver HM, Petraglia F, et al. Second-trimester levels of maternal serum human chorionic gonadotropin and inhibin a as predictors of preeclampsia in the third trimester of pregnancy. *J Soc Gynecol Investig* 2000;7(3):170-4.
70. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, et al. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(3):589-94.
71. Benn PA, Horne D, Briganti S, et al. Elevated second-trimester maternal serum hCG alone or in combination with elevated alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol* 1996;87(2):217-22.