

Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) ve Serbest Human Koryonik Gonadotropin (β -HCG) Değerlerinin Gebelik Komplikasyonlarını Öngörmedeki Yeri

Role of Pregnancy Associated Plasma Protein (PAPP-A) and Free Human Chorionic Gonadotropin (β -HCG) in Predicting Adverse Pregnancy Outcomes

Ahmet YILDIZ*, Fatih ŞAHİN**

*Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**Gevaş Devlet Hastanesi

ÖZ

Amaç: Literatürde ilk trimester PAPP-A VE B-HCG düşüklüğü abortus, preeklampsi, GDM gibi gebelik prognozunu etkileyen sorunlarla ilişkili bulunmuştur. Bundan yola çıkarak PAPP-A <0.4 MoM; B-HCG <0.5 MoM altındaki değerlerde abortus, ektopik gebelik, mort fetüs, preeklampsi, GDM, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), düşük doğum ağırlıklı bebek (SGA), yüksek doğum ağırlıklı bebek (LGA), preterm eylem, erken membran rüptürü (EMR), preterm erken membran rüptürü (PPROM), kolestaz ve bebeğin yenidoğan gereksinimi ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi'nde 1 Ocak 2014 ile 1 Temmuz 2014 arasında gebe izlem polikliniğine 1. trimester tarama testi için başvuran 489 tekiş gebe çalışmaya alınmış, doğum öncesi ve sonrası perinatal kayıtları incelenmiştir.

Bulgular: PAPP-A değeri düşük olan hastalarda preeklampsi 2.6 kat, B-HCG grubunda ise 2 kat fazla bulunmuştur. Yüksek riskli grupta preterm eylem olma riski PAPP-A grubunda 3.2 kat fazla bulunmuştur. Çalışmamızda yüksek riskli grupla GDM, SGA, IUGR, EMR arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. PAPP-A değeri düşük olan hastalarda preeklampsi 2.6 kat, B-HCG grubunda ise 2 kat fazla bulunmuştur. Yüksek riskli grupta preterm eylem olma riski PAPP-A grubunda 3.2 kat fazla bulunmuştur. Çalışmamızda, yüksek riskli grupla GDM, SGA, IUGR, EMR arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tartışma ve Sonuç: Birinci trimesterde bakılan PAPP-A ve HCG'nin gebeliğin ilerleyen haftalarında kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu görülmüştür. PAPP-A'nın <0.4 MoM, B-HCG'nin <0.5 MoM ve altında olması preeklampsi, abortus ve preterm eylem ile ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: PAPP-A, B-HCG, ilk trimester laboratuvar tarama

ABSTRACT

Introduction: Low levels of first trimester PAPP-A and betahcg is found to be associated with problems affecting the prognosis of pregnancy like abortus, preeclampsia and gdm. therefore, our aim is to analyse the relation between low levels of PAPP-A and B-HCG (PAPP-A<0.4 MoM AND B-HCG <0.5 MoM) and adverse pregnancy outcomes like abortus, ectopic pregnancy, stillbirth, preeclampsia, gdm, intrauterine growth retardation, small for gestational age, large for gestational age, preterm labor, early membrane rupture, preterm premature rupture of membranes, cholestasis of pregnancy and intensive care unit need for the neonate.

Material and Methods: 489 singleton pregnancies applied to T.C. Şişli Hamidiye Etfal Research and Training Hospital antenatal outpatient clinic between january 1st 2014 and july 1st 2014 were included to the study; prenatal and perinatal records were analysed.

Results: Preeclampsia was seen 2.6 times more in patients with low PAPP-A, and 2 times more in patients with low B- HCG in high risk group, there was a 3.2 fold increased risk of preterm labor in low PAPP-A group and 2.6 fold increased risk in total. No correlation between high risk group and GDM, SGA, IUGR or EMR was found in our study.

Discussion and Conclusion: Low levels of serum markers for first trimester screening tests PAPP-A and B- HCG was demonstrated to be associated with adverse pregnancy outcomes. Levels of PAPP-A <0.4 MoM and B- HCG <0.5 MoM are related with development of preeclampsia, abortus or preterm labor.

Keywords: PAPP-A, BHCG, first trimester laboratory screening

Alındığı tarih: 17.09.2015

Kabul tarihi: 13.01.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Ahmet Yıldız, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adnan Menderes Bulvarı, Hastane Sok. No: 1 Sakarya e-posta: drayildiz84@hotmail.com

GİRİŞ

Antenatal takipte fetal anomalilerin saptanması için ultrasonografi ve biyokimyasal tarama yöntemlerinin de kullanılması ile daha sağlıklı gebelik sonuçları elde edilmeye başlanmıştır^(1,2). Kromozomal ve yapısal anomali risk tayininin yanı sıra son yıllarda, tarama testlerindeki biyokimyasal belirteçlerin, gebelik komplikasyonlarını öngörmeye de kullanılabilecekleri anlaşılmıştır ve bu gelişme, maternal-fetal morbidite ve mortalitenin düşürülmesine katkı sağlayacak gibi görünmektedir. İlk trimester tarama testi, diğer adıyla ikili tarama testi, daha erken dönemde mevcut anomaliler hakkında fikir vermesi ve eğer gerekiyorsa, daha erken haftalarda gebeliğin terminasyonuna olanak vermesi nedeniyle daha avantajlıdır. Birinci trimester maternal serum PAPP-A ve B-HCG değerlerinin, kromozomal anomali riski tayini dışında, ilerleyen gebelik haftalarındaki komplikasyonları öngörmeye anlamlı olabileceği düşüncesi, araştırmacıları bu konuda çok sayıda çalışma yapmaya yönlendirmiştir^(3,4). Özellikle preeklampsi gibi maternal ve fetal morbidite ve mortalitesi yüksek olan komplikasyonların erken tanı ve tedavisine katkısı olması olasılığı konuya olan ilgiyi her geçen gün arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda, ilk trimesterde ölçülen maternal serum PAPP-A ve B-HCG değerlerinin gebelik komplikasyonlarıyla ilişkisi araştırılmış ve farklı sonuçlar bulunmuştur. Preeklampsi ile ilgili olarak çok sayıda yayın mevcut olup, PAPP-A değerlerindeki düşüşün anlamlı olduğu belirtilmiştir⁽⁵⁾. Literatürde yer alan diğer çalışmalarda, gebelik komplikasyonlarından, gestasyonel diyabet, düşük doğum ağırlığı, yüksek doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği ve preterm eylem ile maternal serum PAPP-A ve B-HCG değerleriyle anlamlı ilişkiler saptanmıştır⁽³⁻⁵⁾.

Çalışmamızda, ilk trimester maternal serum PAPP-A ve B-HCG değerlerinin gestasyonel diyabet, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), erken membran rüptürü (EMR), düşük doğum ağırlığı (DDA), makrozomi ve kolestaz ile ilişkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma 1 Ocak 2014-1 Temmuz 2014 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gebe İzlem polikliniklerine ilk trimester

prenatal tarama testi için başvurmuş 18-40 yaş arası 489 tekiz gebeliği olan hastanın doğum öncesi ve sonrası perinatal kayıtları incelenerek yapıldı. Çalışmaya hastane Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Tüm hastaların demografik bilgileri, ikili tarama testi, serbest B-HCG ve PAPP-A MoM değerleri sonuçları taranarak kaydedildi.

Bu çalışmada, riski olan/olmayan grup araştırması için %95 güvenilirlikte 489 kişi değerlendirilmiştir. Dört yüz seksen dokuz hastanın 1. trimester test sonuçları normal olan ve bu değerler dışında saptanan hastalar doğumun gerçekleştiği hafta, doğum şekli, yenidoğan cinsiyeti, doğum kilosu, abortus, ektopik gebelik, 1. dk APGAR, 5. dk APGAR, yenidoğan yoğun bakım gereksinimi, neonatal ölüm, kolestaz, preeklampsi, gestasyonel diyabet, plasenta previa, plasenta dekolmanı, mort de fetus, intrauterin fetal gelişme kısıtlılığı, gebelik yaşı için küçük bebek (SGA), gebelik yaşı için büyük bebek (LGA), preterm eylem, preterm prematür membran rüptürü gözönüne alınarak karşılaştırıldı. PAPP-A için 0.4 MoM altı ve üstü, serbest B-HCG için 0.5 MoM altı ve üstünde gebelik komplikasyonları açısından anlamlı fark olup olmadığı analiz edildi.

Abortus tamamlanmış 20. gebelik haftasından önce spontan doğumla sonlanan gebelikler olarak tanımlandı. Preeklampsi 20. gebelik haftası sonrası sistolik/diastolik kan basıncı değerleri >140/90 mmHg ve 24 saat idrarda >300 mg veya rastgele idrar örneğinde sebat eden >30 mg/dl (>+1 batırma çubuğuyla) üriner protein varlığıyla seyreden hipertansif bozukluk olarak tarif edildi. 100 g oral glukoz tolerans testi değerlerinin ACOG 1994 kriterlerine göre 2 veya daha fazlasının yüksek çıkması gestasyonel diyabet olarak kabul edildi. Plasentası normal yerleşimli olan bir gebede nedeni ekstrauterin nedenlerle açıklanamayan aşırı vajinal kanama plasenta dekolmanı olarak tanımlandı. USG ile belirlenen fetal ağırlığı gebelik haftasına göre 10. persentilin altında olup, eşlik eden oligohidramnios ve patolojik fetal doppler bulguları olan gebelikler intrauterin fetal gelişme kısıtlılığı olarak tanımlandı. Gebelik yaşı için küçük (SGA) bebek, doğum ağırlığı gestasyon haftasına göre 10. persentilin altında olan yenidoğanları tanımlamak için kullanılırken, gebelik yaşı için büyük (LGA) bebek ise doğum ağırlığı gestasyon haftasına göre 90. persentilin üstünde olan yenidoğanları tanımla-

mada kullanıldı. Preterm eylem, 37. haftadan önce uterin kontraksiyonlara eşlik eden servikal dilatasyon ve efasmanla doğumun gerçekleşmesi olarak tanımlandı. PPRM (Preterm premature rupture of membranes) ise 37. gebelik haftasından evvel, eylemin başlamasından 1 saat veya daha fazla süre önce amniyon zarının spontan yırtılıp amniyon sıvısının gelmesi olarak tamamlandı. Kolestaz genellikle gebeliğin son dönemlerinde görülen serum safra asitlerinin yükselmesiyle kaşıntı semptomuyla seyreden doğumla düzelen patoloji olarak tarif tanımlanmıştır.

Anne kanında bakılan PAPP-A ve B-HCG IMMULİTE 2000 sistemleri analizörleriyle çalışılmıştır. Datalar istatistiksel değerlendirme SPSS 16.00 programında değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda hastaların demografik özellikleri, perinatal ve postnatal bulgular Tablo 1’de özetlenmiştir. Araştırmamızda ilk olarak riskli gebelik durumlarının incelenmesi için PAPP-A ve B- HCG ölçümlerinin <0.4-<0.5 altında olanlar ile üstünde olanlar olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Bu değerlerden düşük olan değerler, riskli gebelik olma durumuna işaret edebileceği düşünülmektedir.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

	n=489	%
Maternal yaş (yıl)	28.0±5.5	
Paternal yaş (yıl)	31.5±6	
Gravida	2.1±1.2	
Parite	1.7±0.8	
VKI (kg/m ²)	40.5±7.6	
Sigara		
Var	12	2
Yok	477	98
Yenidoğan cinsiyet		
Kız	271	55
Erkek	218	45
Doğum şekli		
NSVD	288	59
Sezaryen	201	41
Sezaryen endikasyonları		
Eski CS	69	15
FetalDistress	61	13
Makat	16	3
İlerlemeyen eylem	27	6
Makrozomi	7	2
Preeklampsi-HELLP	21	4

Çalışmamızda, 489 gebenin 288’i normal vajinal yolla doğum yapmış olup, tüm olguların %59’unu oluşturmaktadır; 201 gebe sezaryen ile doğum yapmıştır ve tüm olguların %41’ini oluşturmaktadır. Sezaryen endikasyonları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Çalışmamızda, PAPP-A değeri <0.4 MoM altında 72 kişi olup, tüm olguların %15’ini, B-HCG değeri <0.5 MoM’un altında 70 kişi olup tüm olguların %14’ünü oluşturmaktadır.

Çalışmamızda, Tablo 4’te PAPP-A’nın perinatal komplikasyonlarla ilişkisi incelenmiştir. APGAR 5. dk değeri 7’nin altında yenidoğan sayısı 123’tür. Bunlardan 0.4 MoM’un altında 22 yenidoğan olup, populasyonun %31’ini oluşturmaktadır. 0.4 MoM’un üzerinde 5. dk APGAR, 7’nin altında 101 yenidoğan mevcuttur tüm populasyonun %24’ünü oluşturmaktadır. PAPP-A değerleri ile 5. dk APGAR arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Yoğun bakım gereksinimi olan yenidoğan sayısı 117’dir. Bunlardan PAPP-A değeri 0.4 MoM’un altında 24 yenidoğan olup, populasyonun %33.3’ünü oluşturmaktadır. PAPP-A değeri 0.4 MoM’un üzerinde yoğun bakım gereksinimi olan 93 yenidoğan mevcuttur; populasyonun %22.3’ünü oluşturmaktadır. PAPP-A ile yenidoğan bakım gereksinimi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Riskli grupta yenidoğan bakım gereksinimi %33 ile daha yüksektir (p:0.045).

Table 2. Hastaların ilk trimester ultrasonografik ve biyokimyasal bulguları.

	n=489
Gebelik haftası	12.0±0.7
CRL (mm)	62.4±8.9
NT (mm)	1.6±0.4
B-hCG (MoM)	1.2±0.9
PAPP-A (MoM)	1.0±0.6

Tablo 3. Hastaların PAPP-A ve serbest B- HCG MoM değerleri sırasıyla 0.4 ve 0.5 sınır değerlerine göre dağılımı.

	Risk	Frekans	%
Bhcg	>0.5	419	86
	<0.5	70	14
PAPP-A	>0.4	417	85
	<0.4	72	15

Tablo 4. İlk trimester PAPP-A'nın perinatal komplikasyonlarla ilişkisi.

	N	n (%)	p değeri	OR
APGAR 5. dk<7		123		
PAPP-A <0.4	72	22 (31)	0.395	1.117
PAPP-A \geq 0.4	417	101 (24)		
Yenidoğan kilosu				
PAPP-A <0.4	2926. \pm 538.7		0.012	
PAPP-A \geq 0.4	3095.1 \pm 519.8			
Yenidoğan YBİ		117		
PAPP-A <0.4	72	24 (33.3)	0.043*	1,7
PAPP-A \geq 0.4	417	93 (22.3)		
Preeklampsi		69		
PAPP-A <0.4	72	19 (26.4)	0.001*	2,631*
PAPP-A \geq 0.4	417	50 (12)		
GDM		68		
PAPP-A <0.4	72	11 (15.3)	0.716	1.139
PAPP-A \geq 0.4	417	57 (13.7)		
Preterm eylem		61		
PAPP-A <0.4	72	19 (26.4)	0.0001*	3,201*
PAPP-A \geq 0.4	417	42 (10.1)		
EMR		23		
PAPP-A <0.4	72	4 (5.6)	0.761	1.232
PAPP-A \geq 0.4	417	19 (4.6)		
SGA		38		
PAPP-A <0.4	72	9 (12.5)	0.105	1.911
PAPP-A \geq 0.4	417	29 (7)		

Gebelik komplikasyonları ele alındığında preeklampsi tanısı koyulan 69 kişidir. Bunlardan PAPP-A değeri 0.4 MoM'un altında 19 gebe olup, popülasyonun %26.4'ünü oluşturmaktadır. 0.4 MoM'un üzerinde preeklampsi yaşayan 50 gebe mevcuttur ve popülasyonun % 12'sini oluşturmaktadır. PAPP-A değeri ile preeklampsi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. 0.4 MoM'un altında olan riskli grupta preeklampsi görülme oranı 2.6 kat fazla bulunmuştur (p:0.001).

GDM tanısı koyulan 68 kişiden PAPP-A değeri 0.4 MoM'un altında olan 11 gebe olup, popülasyonun %15.3'ünü oluşturmaktadır. 0.4 MoM'un üzerinde GDM yaşayan 57 gebe mevcuttur ve popülasyonun %13.7'sini oluşturmaktadır. PAPP-A değeri ile GDM arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Preterm eylem tanısı koyulan 61 kişidir. Bunlardan PAPP-A değeri 0.4 MoM'un altında 19 gebe olup, popülasyonun %26.4'ünü oluşturmaktadır. 0.4 MoM'un üzerinde preterm doğum yaşayan 42 gebe mevcuttur ve popülasyonun %10.1'ini oluşturmaktadır. PAPP-A değeri ile preterm doğum arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. 0.4 MoM'un altında olan riskli grupta preterm doğum görülme oranı 3.2 kat fazla bulunmuştur (p:0.0001).

PAPP-A ile SGA ve EMR arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Çalışmamızda, Tablo 5'te B-HCG'nin perinatal komplikasyonlarla ilişkisi incelenmiştir. APGAR 5. dk değeri 7'nin altındaki yenidoğan sayısı 123'tür. Bunlardan 0.5 MoM'un altında 16 yenidoğan olup popülasyonun %23'ünü oluşturmaktadır. 0.5 MoM'un üzerinde 5. dk APGAR'ı 7'nin altında 107 yenidoğan mevcuttur ve tüm popülasyonun %26'sını oluşturmaktadır. B-HCG değeri ile 5. dk APGAR arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Preeklampsi tanısı koyulan 69 kişinin B-HCG değeri 0.5 MoM'un altında 16 gebe olup, popülasyonun %22.9'ünü oluşturmaktadır. 0.4 MoM'un üzerinde preeklampsi yaşayan 53 gebe mevcuttur ve popülasyonun %12.6'sını oluşturmaktadır. B-HCG değeri ile preeklampsi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. 0.5 MoM'un altında olan riskli grupta preeklampsi görülme oranı 2 kat fazla bulunmuştur (p:0.023).

GDM tanısı koyulan 68 kişiden B-HCG değeri 0.5 MoM'un altında olan 12 gebe olup, popülasyonun %17.1'ini oluşturmaktadır. 0.5 MoM'un üzerinde GDM yaşayan 56 gebe mevcuttur ve popülasyonun %13.4'ünü oluşturmaktadır. B-HCG değeri ile GDM

Tablo 5. İlk trimester B-HCG'nin perinatal komplikasyonlarla ilişkisi.

	N	n (%)	p değeri	OR
Apgar 5. dk<7		123		
B-hCG <0,5	70	16 (23)	0.632	1.117
B-hCG ≥0,5	419	107 (26)		
Yenidoğan kilosu				
B-hCG <0,5	70	3022.8 ± 522.4	0.414	
B-hCG ≥0,5	419	3078.2 ± 526.2		
Yenidoğan YBİ		117		
B-hCG <0,5	70	19 (27)	0.497	1.220
B-hCG ≥0,5	419	98 (24)		
Preeklampsi		69		
B-hCG <0,5	70	16 (22.9)	0.023*	2.046*
B-hCG ≥0,5	419	53 (12.6)		
GDM		68		
B-hCG <0,5	70	12 (17.1)	0.398	1.341
B-hCG ≥0,5	419	56 (13.4)		
Preterm eylem		61		
B-hCG <0,5	70	11 (15.7)	0.375	1.376
B-hCG ≥0,5	419	50 (11.9)		
EMR		23		
B-hCG <0,5	70	1 (1.4)	0.227	0.262
B-hCG ≥0,5	419	22 (5.3)		
SGA		38		
B-hCG <0,5	70	7 (10)	0.452	1.391
B-hCG ≥0,5	419	31 (7.4)		

arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Preterm eylem tanısı koyulan 61 kişidir. Bunlardan B-HCG değeri 0.5 MoM'un altında 11 gebe olup, populasyonun %15.7'sini oluşturmaktadır. 0.5 MoM'un üzerinde preterm doğum yaşayan 50 gebe mevcuttur ve populasyonun %11.9'unu oluşturmaktadır. B-HCG değeri ile preterm doğum arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

B-HCG MoM değeri ile SGA, EMR ve yenidoğan yoğun bakım gereksinimi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Yıllardır sürdürülen çalışmalar ve bununla gelişen teknolojik altyapı, görüntüleme yöntemleri ve biyokimyasal belirteçler araştırmacıları, kötü gebelik sonuçlarının önlenmesi ve erken haftalarda öngörüsü için yeni çalışmalara itmiştir. Literatürdeki ilk çalışmalar daha çok 2. trimesterde yapılmış olup, bunun ilk trimester tahmini konusunda çalışmacıları heveslendirmiştir. Bu çalışmalarda, yüksek alfa-fetoprotein ve düşük serbest B-HCG düzeylerinin düşük doğum ağırlığı, preterm eylem, intrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR) ve ölü doğum gibi birtakım kötü gebelik

sonuçları ile birlikte olduğunu göstermişlerdir. Bunların yanında, birçok araştırmacı kötü gebelik sonuçlarını öngörmek için daha farklı maternal serum belirteçleri de kullanmışlardır. Bu araştırmacılar ikinci trimester bağlanmamış serum estriol seviyelerinin düşüklüğünün; intrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR), düşük amniyotik sıvı indeksi, gestasyonel yaş için küçük gebelik (SGA) ve fetal kayıp gibi komplikasyonlar ile artmış birlikteliğini bulmuşlardır⁽⁷⁻¹¹⁾.

Westergard ve ark.'nın⁽¹²⁾ yaptığı çalışmada, düşük PAPP-A değerlerinin ileri gebelik haftalarında abortusla sonuçlandırıldığının bulunması üzerine bu konudaki çalışmalar önem kazanmıştır. Çalışmamızda, B-HCG'nin 0.5 MoM altında olan grupta ve PAPP-A'nın 0.4 MoM altındaki risk gruplarında (p<0.05) abort ortalamaları anlamlı ölçüde yüksektir. Bu bulgu diğer çalışmalarla uyumlu çıkmıştır.

2013 yılında yapılan Karim ve Sau'nun⁽¹³⁾ çalışmasında, 256 düşük PAPP-A'sı olan gebe 277 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, PAPP-A değeri 0.2 MoM'dan düşük olan kadınlarda kontrol grubuna kıyasla 19.2 kat artmış düşük riski gösterilmiştir. PAPP-A değeri 0.4 MoM'dan düşük olan kadınlarda ölü doğum riski kontrol grubuna kıyasla 5 kat daha fazla bulunmuştur (p:0.006)⁽¹³⁾.

Bischof ve ark.'nın ⁽¹⁴⁾ yaptığı çalışmada, düşük PAPP-A değerleri ile ektopik gebelik ilişkilendirilmiştir. Çalışmamız da anlamlı bulunmamıştır.

Gebeliğin en sık medikal komplikasyonlarından olan gestasyonel diyabet, gebeliğin yaklaşık %3-4'ünde görülür, kötü glisemik kontrol konjenital malformasyonlardan, inutero mort ölüme, diyabetik anne bebeğinde, erken yaşlarda obezite gelişimine, bozulmuş glukoz toleransına neden olduğu gibi, annede de retinopati, nefropati ve ketoasidoza kadar değişen spektrumlarda morbidite ve mortaliteye neden olabilir. 2011 yılında Savvidou ve Nicolaidis'in ⁽¹⁵⁾ çalışmasında, ilk trimester maternal serum serbest B-HCG ve PAPP-A seviyelerinin gestasyonel diyabet ile ilişkisi incelenmiş ve aralarında bir bağlantı görülmemiştir. 2012 yılında Husslein ve ark. ⁽¹⁶⁾ yaptığı bir çalışmada, White sınıflamasına göre A2 grubunda olan 72 insülin kullanan olgu ve 216 kontrol grubunu ele almış ve çalışma sonucunda GDM olan grupta ortalama PAPP-A ve B-HCG MoM değerleri sırasıyla 1.17 (0.71); 1.13 (0.73) olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda da sırasıyla 1.13 (0.58) ve 1.15 (0.64) olarak bulunmuştur. Tek değişkenli analizde ne PAPP-A ne de B-HCG; GDM gelişen gebelerde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 2013 yılında İtalya'da yapılan bir araştırmada, serum PAPP-A değerlerinin gestasyonel diyabet ile ilişkisi araştırılmış ve düşük PAPP-A değerlerinin gestasyonel diyabet ile ilişkisi istatistiksel olarak güçlü bulunmuştur ⁽¹⁷⁾. 2011 yılında yayınlanan bir başka çalışmada, ilk trimester düşük PAPP-A seviyelerinin gelişebilecek gestasyonel diyabet ile ilişkisi gösterilmiştir ⁽¹⁸⁾. Pedersen ve ark.'nın ⁽¹⁹⁾ çalışmasında, 8-14 hafta diyabetik gebelerde önemli derecede PAPP-A düşüklüğü gözlemlenmiş fakat PAPP-A düzeyleriyle kan şekerleri, HbA1c düzeyleri veya DM şiddeti arasında korelasyon bulunamamıştır. Çalışmamızda düşük PAPP-A ve HCG MoM değerlerinin GDM ile korelasyonu yoktur.

PAPP-A insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-4 (IGFBP-4)'ün proteazıdır ⁽²⁰⁾. Bu ilişkiden dolayı düşük PAPP-A seviyeleri, yüksek IGFBP-4 seviyelerine yol açarak maternal serumda serbest IGF düzeylerinin düşük olmasına neden olur. IGF'lerin desiduanın trofoblast invazyonunun otokrin ve parakrin kontrolünde de rol aldıkları düşünülmektedir ^(21,22). Tüm bu biyolojik dayanaklardan yola

çıkarak ilk trimesterde uygunsuz trofoblast invazyonuyla ilişkili olan spontan fetal kayıp, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme kısıtlılığı ve preeklampsi gibi gebelik sonuçlarının düşük PAPP-A seviyeleri ile birlikte olabileceği söylenebilir. Ong ve ark.'nın ⁽²³⁾ 80'i preeklampitik olmak üzere toplam 5297 gebede ilk trimester maternal serum PAPP-A düzeyinin gebelik komplikasyonlarını değerlendirdiği çalışmada, PAPP-A ve HCG'nin preeklampitik grupta anlamlı ölçüde daha düşük olduğu, preeklampitik gebelerin %10'unda PAPP-A'nın 5. persantilin altında, %7'sinde serbest B-HCG'nin 5. persantilin altında olduğu düşüncesine varmışlar ve, bu sonucu yetersiz trofoblastik invazyona bağlamışlardır. Yaron ve ark. ⁽²⁴⁾ 27'si preeklampitik olmak üzere 1622 gebe üzerinde yaptığı çalışmada, PAPP-A değerinin 0.25 MoM'un altında olmasının preeklampsi için relatif riskinin 6.09 olduğunu belirtmişlerdir. Smith ve ark. ⁽²⁵⁾ 331'i preeklampitik olmak üzere 8839 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada, PAPP-A değerinin preeklampitik grupta kontrol grubuna anlamlı olarak düşük çıktığını, serbest B-HCG değerinin ise iki grup arasında anlamlı fark oluşturmadığını belirtmişlerdir. PAPP-A'nın 5. persantilin altında olduğu gebelerde preeklampsi riskinin arttığını saptamışlardır (O.R=2.3). Dugoff ve ark. ⁽²⁶⁾ FASTER çalışmasında yine 764'ü preeklampitik olmak üzere toplam 34721 gebede ilk trimester tarama testi belirteçlerinin gebelik komplikasyonlarıyla ilişkisini değerlendirmişler; PAPP-A için eşik değer 0.42 MoM (5. persantil) alındığında OR'yi 1.54 [(%95 güven aralığı (1.16-2.03)], preeklampsiyi saptama oranını ise %7.85 olarak bulmuşlardır. Spencer ve ark.'nın ⁽²⁷⁾ yaptığı çalışmada, 222'si preeklampitik gebe ile 47740 kontrol olgusunun ilk trimester tarama testi biyokimyasal belirteçleri karşılaştırılmış, PAPP-A 0.41 MoM (5. persantil) eşik değeri alındığında [(OR 3.7) %95 güven aralığı (2.3-4.8)], preeklampsiyi saptama oranı ise %14.6 olarak bulunmuştur. 2014 yılında Dündar ve ark. ⁽²⁸⁾ yaptığı çalışmada, bu bulgulara ek olarak PAPP-A düzeyinin erken preeklampsi grubunda geç preeklampsi grubuna göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda, preeklampsi olma riski B-HCG grubunda 2 kat, PAPP-A grubunda 2,6 kat yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Preterm eylem ve preterm doğum neonatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Bu

komplasyonların önlenmesi populasyonun genel sağlık durumunu iyileştirecektir. Preterm eylem orijini multifaktoriyel olduğu için mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış ve önlenmesi konusunda araştırmacıların merak konusu olmuştur. Johnson ve ark. ⁽²⁹⁾ yaptığı çalışmada, IVF yapılan 60 olgunun 3. haftadan itibaren düzenli intervallerle PAPP-A değerini ölçmüşler bu gebelerin takibinde 8 olgu preterm eylemle sonuçlanmıştır. Bu olguların PAPP-A değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0.0001$). Morssink ve ark. ⁽³⁰⁾ yaptığı çalışmada, ilk trimesterde ölçülen düşük PAPP-A değerleri ile preterm eylem arasında ilişki bulunmamıştır. Smith ve ark. ⁽³¹⁾ İskoçya'da 8483 gebe üzerinde yaptığı çalışmada, düşük PAPP-A ile intrauterin gelişme geriliği, intrauterin fetal ölüm ve preterm eylemle ilişkili olduğunu bulmuştur. Grisarü-Granovsky ve ark. ⁽³²⁾ yaptığı çalışmada, 51 preterm olgusu değerlendirilmiş ve tokolitik tedavi verilmiştir. Yirmi altı gebe 1 hafta içinde, geri kalan 25'i daha sonra doğum yapmıştır. Grupların doğum hafta ortalaması sırayla 29.7 ve 37 haftadır ve bu olgular benzer sosyodemografik özelliklere sahiptir. Tüm bu gebelerde maternal serum PAPP-A, umbilikal kord IGF-I, IGF-II bakılmış, IGF-I IGF-II arasında anlamlı fark bulunmazken, PAPP-A ortalaması ve median değerler arasında anlamlı fark saptanmıştır [($p=0.05$ median değerler $p=0.014$)]. 2011 yılında Atış ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 104 hastadan preterm doğum yapan, erken doğum tehdidi olan ve de ne erken doğum tehdidi ne de preterm doğum yapan hastalar olarak 3 gruba ayrılmıştır. Preterm doğum yapan grupta PAPP-A değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p:0.003$). EDT grubunda ise kontrol grubuna kıyasla PAPP-A değerleri düşük bulunmuş fakat bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ⁽³³⁾. 2013 yılında Molly ve ark. ⁽³⁴⁾ 471 gebe üzerinde yaptığı çalışmada, 11-14 hafta arasında maternal kanda PAPP-A, PP13 (plasental protein 13) ölçülmüş ve yine aynı haftada uterin arter doppleri ile korele etmişlerdir. Olguların %12.5 preterm, %4.7 erken preterm (<33 hafta) doğum yapmıştır. PP13, 37 hafta öncesi preterm eylemde düşük bulunmuştur. PAPP-A hem 37 hafta hem de 33 hafta öncesi grupta düşük bulunmuştur. Uterin arter pulsatilite indeksi erken preterm grubunda artmıştır ve bu preeklampsi-den etkilenmemiştir. Dane ve ark. ⁽³⁵⁾ yaptığı benzer bir çalışmada, uterin arter doppleri bu kez 20-25 hafta arasında yapılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda, PAPP-A'nın 0.4 MoM altında olan grupta preterm eylem olasılığı 3.2 kat fazla bulunmuştur, B-HCG ile anlamlı bulunmamıştır.

İntraamniyotik enfeksiyonun preterm eyleme giden sürecin en önemli etkeni olduğu gösterilmiş fakat preterm eylem patogenezinde plasental vaskularizasyon defektlerinin rol oynayabileceği de öne sürülmüştür. She ve ark. ⁽³⁶⁾ hem erken membran rüptünde hem de membranların intakt olduğu preterm eylemde maternal serum PAPP-A seviyelerinin düşük olduğunu bulmuştur. Ekin ve ark. ⁽³⁷⁾ 2014'te yaptığı çalışmada da, preterm erken membran rüptürü olgularında benzer ilişki bulunmuştur.

Çalışmamızda PAPP-A ve HCG açısından erken membran rüptürü ile ilişkisi gösterilememiştir.

Fetüsün normal gelişimi anne, plasenta ve fetüsün uygun etkileşimi ile olasıdır. Plasenta anne ve fetüs arasında madde alışverişini sağlarken büyüme faktörlerinin üretimini ve metabolizmasını sağlayarak fetal gelişimi de yönlendirmektedir. PAPP-A gebelik sırasında maternal kana desidua ve plasenta tarafından üretilerek salınır. PAPP-A'nın proteaz olması nedeniyle IGFBP-4 parçalayarak lokal IGF miktarını artırarak büyümeyi özendirilmektedir ^(21,22). IGF'lerin trofoblast kültürlerinde aminoasit ve glukoz alımını kontrol ettikleri, otokrin ve parakrin etkiyle desiduanın trofoblastik invazyonundaki önemi bilinmektedir. Canini ve ark. ⁽³⁸⁾ yaptığı çalışmada, SGA'lı bebeklerde, normal doğum ağırlıklı kontrollere göre PAPP-A anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Hakan ve ark. ⁽³⁹⁾ yaptığı diğer bir çalışmada, yine benzer sonuçlar bulunmuştur. 2012 yılında Nilgün ve ark. ⁽⁴⁰⁾ yaptığı çalışmada, benzer sonuçlar bulunmuştur. 2012'de Jeanine ve ark. ⁽⁴¹⁾ 6 yıllık 3329 kadın üzerinde yaptığı çalışmada, ilk trimester gelişme geriliği ve düşük PAPP-A değerlerinin bebeğin SGA'lı doğmasıyla korele olduğunu göstermişlerdir. Kirke-gard ve ark. ⁽⁴²⁾ yaptığı çalışmada, 10. persantil altındaki büyüme indeksi ve düşük PAPP-A'nın bebeğin SGA'lı doğmasında 6 kat risk içerdiğini bulunmuştur. 2013 yılında Zizzo ve ark. ⁽⁴³⁾ yaptığı 4948 kişilik çalışmaya 40 ve 42 hafta arasında gebeler alınmıştır. Annenin sigara kullanımı, parite, boy, yaş, alkol kullanımı dışlanarak, PAPP-A'nın 0.4 MoM altında olmasının SGA riskinde %70 artış olduğu bulunmuştur, B-HCG ile anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Conserva ve ekibinin yaptığı ilk trimester PAPP-A seviyeleri ile intrauterin gelişme geriliği ve doğum haftası arasındaki ilişkisini araştıran çalışmada, PAPP-A MoM değerleri ve SGA arasında bir ilişki gösterilmemiştir⁽⁴⁴⁾.

Çalışmamızda PAPP-A, HCG grupları ile SGA arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Canini ve ark.⁽³⁸⁾ ilk trimester PAPP-A değerleri ile doğum kilosu arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada, normal kontrollerle karşılaştırıldığında SGA bebeklerde PAPP-A değerini anlamlı olarak düşük, LGA bebeklerde ise anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Habayeb ve grubunun 2007 çalışmasında, ilk trimester PAPP-A MoM değerleri ile doğum kilosu arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir⁽⁴⁵⁾. 2006 yılında Nicolaides ve ark.'nın⁽⁴⁶⁾ ilk trimester PAPP-A ve serbest B-HCG MoM değerleri makrozomiye tespit edebilir mi hipotezi ile yapılan çalışmalarında, serbest B-HCG MoM değeri ile daha zayıf ilişkili olmakla beraber, PAPP-A MoM değerlerinin fetüs doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu sonucu çıkmıştır. PAPP-A MoM değerlerinin arttığı gebeliklerin, daha yüksek doğum ağırlığı ile sonuçlandığı görülmüştür.

Çalışmamızda, LGA ile arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Yenidoğan yoğun bakım olanaklarının gelişmesiyle yenidoğan morbiditesini önlemede ciddi ilerlemeler kaydedilmiş ve bu gelişmeler yeni çalışmalar açısından esin kaynağı olmuştur. Virginia APGAR tarafından 1952 yılından itibaren rutin yenidoğan değerlendirilmesine giren skorlama sistemi ve bunun verdiği sonuçlar, araştırmacıları 1. trimesterde ölçülen maternal serum PAPP-A seviyeleri ile arasındaki ilişkiyi sorgulamaya yönlendirmiştir.

2013 yılında Zizzo ve ark.⁽⁴³⁾ yaptığı çalışmada, miad aşımı olan gebelerde neonatal komplikeasyonlar ve PAPP-A seviyeleri arasındaki ilişkiye bakılmış, PAPP-A'nın 0.4 MoM ve altında olmasının 5. dk düşük APGAR (<7) riskini 5 kat artırdığı bulunmuştur.

Çalışmamızda, 1' ve 5' APGAR ile 1. trimester antenel tarama testleri ile ilişkisi bulunmamıştır.

Yenidoğan yoğun bakım gereksinimi ile PAPP-A arasında anlamlı bulunmuştur. 0.4 MoM altında olan risk grubunda yoğun bakım gereksinimi 1.7 kat daha fazla bulunmuştur.

SONUÇ

Birinci trimesterde bakılan PAPP-A ve HCG'nin gebeliğin ilerleyen haftalarında kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu görülmüştür. PAPP-A'nın <0.4 MoM; B-HCG'nin <0.5 MoM ve altında olması preeklampsisi, abortus ve preterm eylem ile ilişkilidir.

KAYNAKLAR

1. **Lin TM, Halbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S.** Characterization of four pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:223-36. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(74\)90553-5](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(74)90553-5)
2. **Bischof P, Bruce D, Cunningham P, Klopper A.** Measurement of pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A). *Clin Chim Acta* 1979;95:243-7. [http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981\(79\)90365-6](http://dx.doi.org/10.1016/0009-8981(79)90365-6)
3. **Bischof P, Haenggeli L, Sizonenko MT, Hermann W, Sizenenko PC.** Radioimmunoassay for the measurement of pregnancy associated plasma protein-A in humans. *Biol Reprod* 1981;24:1076-81. <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod24.5.1076>
4. **Hughes G, Bischof P, Wilson G, Klopper A.** Assay of a placental protein to determine fetal risk. *BMJ* 1980; 8:671-3. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.280.6215.671>
5. **Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, 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* 1998;18:147-52. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0223\(199802\)18:2<147::AID-PD231>3.0.CO;2-W](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0223(199802)18:2<147::AID-PD231>3.0.CO;2-W)
6. **Lin TM, Halbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S.** Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins, *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118:223-36. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(74\)90553-5](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(74)90553-5)
7. **Birken S, Berger P, Bidart JM, Weber M, Bristow A, et al.** Preparation and characterization of new WHO reference reagents for human chorionic gonadotropin and metabolites. *Clin Chem* 49, 144-54. <http://dx.doi.org/10.1373/49.1.144>
8. **Mizuochi T, Nishimura R, Derappe C, Taniguchi T, Hamamoto T, et al.** Structures of the asparagine-linked sugar chains of human chorionic gonadotropin produced in choriocarcinoma. Appearance of triantennary sugar chains and unique biantennary sugar chains. *J Biol Chem* 1983;258(23):14126-9.
9. **Birken S.** Specific measurement of o-linked core 2 sugar-containing isoforms of hyperglycosylated human chorionic gonadotropin by antibody B152. *Tumour*

- Biol* 2005;26(3):131-41. Epub 2005 Jun 20.
<http://dx.doi.org/10.1159/000086484>
10. **Kovalevskaya G, Birken S, Kakuma T, Ozaki N, Sauer M, et al.** Differential expression of human chorionic gonadotropin (hCG) glycosylation isoforms in failing and continuing pregnancies: preliminary characterization of the hyperglycosylated hCG epitope. *J Endocrinol* 172, 497-506.
<http://dx.doi.org/10.1677/joe.0.1720497>
 11. **Kovalevskaya G, Genbacev O, Fisher SJ, Caceres E and O'Connor JF.** Trophoblast origin of hCG isoforms: cytotrophoblasts are the primary source of choriocarcinoma-like hCG. *Mol Cell Endocrinol* 194, 147-55.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0303-7207\(02\)00135-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0303-7207(02)00135-1)
 12. **Westergaard JG, Teisner B, Sinosich MJ, Madsen LT, Grudzinskas JG.** Does ultrasonic examination render biochemical tests obsolete in the prediction of early pregnancy failure. *Brit J Obstet Gynaecol* 1985; 92:77-83.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1985.tb01052.x>
 13. **Karim J and Sau A.** Low pregnancy PAPP-A in the 1st trimester. Is it predictor of poor perinatal outcome? *J Obstet Gynaecol* 2013;33(4):351-4.
<http://dx.doi.org/10.3109/01442615.2013>
 14. **Bischof P, Amaudruz M, Weil-Franck C, Baeriswyl JP, Weil A, et al.** The disappearance rate of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) after the end of normal and ab-normal pregnancies. *Arch Gynecol* 1984;236:93-8.
<http://dx.doi.org/10.1007/BF02134005>
 15. **Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelianenko E, Nicolaides KH.** First trimester maternal serum f-bh CG and PAPP-A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Int J Obst Gynecol* 2012;119: 410-6.
 16. **Husslein H.** Association between pregnancy-associated PAPP-A and gestational diabetes requiring insulin treatment at 11-14 weeks of gestation. *Journal of Meternal and Neonatal Medicine* 2012;25(11):2230-3.
 17. **Lovati E, Beneventi F, Simonetta M, Laneri M, Quarleri L.** Gestational diabetes mellitus including serum papatesting in the clinical management of primiparous women. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2013;340-7.
 18. **Beneventi F, Simonetta M, Lovati E, Albonico G.** First trimester PAPP-Ain pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes. *Prenat Diagn* 2011; 31:523-8.
<http://dx.doi.org/10.1002/pd.2733>
 19. **Pedersen JF, Sorensen S, Molsted-Pedersen L.** Serum levels of human placental lactogen, pregnancy-associated plasma protein A and endometrial secretory protein 14 in first trimester of diabetic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:155-8.
<http://dx.doi.org/10.1080/j.1600-0412.1998.770204.x>
 20. **Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, et al.** The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3149-53.
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.96.6.3149>
 21. **Kniss DA, Shubert PJ, Zimmeremn PD, Landon MB, Gabbe SG.** Insulin-like growth factors: their regulation of glucose and aminoacid transport in placental trophoblasts isolated from first trimester chorionic villi. *J Reprod Med* 1994;39:249-56.
 22. **Irwin JC, Suen LF, Martina NA, Mark SP, Giudice LC.** Role of the IGF system in trophoblast invasion and preeclampsia. *Hum Reprod* 1999;14:90-6.
http://dx.doi.org/10.1093/humrep/14.suppl_2.90
 23. **Ong CY, Liao AW, Spemcer K, Munim S, Nicolaides KH.** First tr. maternal serum free B HCG and pregnancy associated PAPP-A as predictors of pregnancy outcomes. *BJOG* 2000;107:1265-70.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb11618.x>
 24. **Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O.** Decreased first tr. PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2002;22:778-82.
<http://dx.doi.org/10.1002/pd.407>
 25. **Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Conner JM.** Early levels of pregnancy associated PAPP-A and the risk of IUGR, premature birth, preeclampsia and still birth. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002;87:1762-7.
<http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.4.8430>
 26. **Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, et al.** First-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-HCG concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population based screenin study (the FASTER trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1446-51.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.06.052>
 27. **Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH.** Low levels of maternal serum PAPP-A in the first tr. And the risk of preeklampsia. *Prenat Diagn* 2008;28:7-10.
<http://dx.doi.org/10.1002/pd.1890>
 28. **Oznur D, Yusuf O, Deniz A, Ekiz A, Gökhan Y, et al.** 11-14 hafta PAPP-A ve plasental volüm ölçümlerinin preeklampsi öngörüsündeki yeri. *Perinatoloji Dergisi* 2014;22(1):6-12.
 29. **Johnson MR, Riddle AF, Sharma V, Collins WP, Nicoloides KH.** Reduced circulating plasental protein concentrations during the first tr. are associated preterm labor and low birth wieight. *Humon Reproduct* 1992;8(11):1942-7.
 30. **Morrinsk LP, Koruman LH, Hallaban TW, Nelson SM, Cameron AD.** PAPP-A and HCG in the first tr.of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation of preterm delivery. *Prenat Diagn* 1998;18(2):147-52.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0223\(199802\)18:2<147::AID-PD231>3.0.CO;2-W](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0223(199802)18:2<147::AID-PD231>3.0.CO;2-W)
 31. **Smith GC, Shah IA, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD** PAPP-A and AFP and predictor of adverse pregnancy outcome. *Obs Gyn* 2006;107(1):161-6.
 32. **Grisaru GRS, Halevy T, Planer T, Eidelman A.** PAPP-A levels as an early marker od idiopatic preterm birth;ai pilot study. *J Perinat* 2007;27(11):681-6.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211800>
 33. **Atış A, Türkan T, Yavuz A, Cihat Ş, Fatma T, Nezaket E.** Late pregnancy associated plazma protein A levels decrease in preterm labor. *The Journal of Mat-Fetal and Neonatal Medicine* 2011;24(7):923-7.
<http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2010.531320>
 34. **Molly J, Katherine R, Goetzinger, Methodius G, Alison G.** First trimester serum analytes; maternal cha-

- racterics and ultrasound markers to predict pregnancies at risk for preterm birth. *Placenta* 2013;34(1):14-9.
35. **Dane L, Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M.** A cross-sectional study of chromosomal abnormalities in the United States: determinants, outcomes, and proposed grade of risk. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1372-8.
36. **She BQ, Chen SC, Lee FK, Cheong ML, Tsai MS.** Low maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A during the first trimester are associated with subsequent preterm delivery with preterm premature rupture of membranes. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007;46:242-7.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1028-4559\(08\)60027-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1028-4559(08)60027-3)
37. **Ekin A, Gezer C, Taner CE, Özeren M.** İlk trimester düşük PAPP-A seviyeleri ile kötü gebelik sonuçları arasındaki ilişki. *Perinatoloji Dergisi* 2014;22(3):123-86.
<http://dx.doi.org/10.2399/prn.140223007>
38. **Canini S.** Correlation between birth weight and first trimester free beta human chorionic gonadotropin pregnancy associated plasma protein A. *Fertil and Ster* 2008; 89(1):174-8.
39. **Aytan H.** Komplikeşyonsuz gebeliklerde PAPP-A ve HCG' ve ense kalınlığının boy ve bebek doğum kilosu ile ilişkisi. *TJOD Derg* 2009;6(4):266-72.
40. **Güdücü G ve ark.** PAPP-A levels and SGA prediction. *J Clin Exp* 2012;46:185-7.
41. **Carbone JF.** Protein A (PAPP-A), and their combination for predicting small for gestational age (SGA) at delivery. First-trimester FGR and PAPP-A < 5th percentile are associated with delivery of an SGA infant 42.
42. **Kirkegaard I, Henriksen TB, Ulbjerg N.** Early fetal growth, PAPP-A and free β -hCG in relation to risk of delivering a small-for-gestational age infant. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37(3):341-7.
<http://dx.doi.org/10.1002/uog.88>
43. **Zizzo AR, Kirkegaard I, Tine B.** Henriksen Niels Ulbjerg. Pregnancy-associated plasma protein A levels and neonatal complications in post-date pregnancies. *Prenatal Diagnosis* 2013;33(10):965-72.
44. **Conserva V, Signaroldi M, Mastroianni C, Stampalija T, Ghisoni L, et al.** Distinction between fetal growth restriction and small for gestational age newborn weight enhances the prognostic value of low PAPP-A in the first trimester. *Prenat Diagn* 2010; 30(10):1007.
45. **Osama H, Sandy G, Trish C, Jeremy B, Hannah M.** The NT plus method of screening for Down syndrome: achieving the 2010 targets? *Prenatal Diagnosis* 2013;30(5):434-7.
46. **Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH.** First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:15-9.
<http://dx.doi.org/10.1002/uog.5165>