

İlk Trimester Düşük PAPP-A Düzeyleri ile Gebelik Komplikasyonları Arasındaki İlişki

Association Between Low Levels of Maternal Serum PAPP-A in the First-Trimester and Complications of Pregnancy

Uz.Dr. İbrahim KALE,^a
Doç.Dr. Hacer Cavidan GÜLERMAN,^a
Uz.Dr. Özlem MORALOĞLU,^a
Uz.Dr. Beril GÜRLEK,^a
Uz.Dr. Okan YENİCESU,^a
Uz.Dr. Esmâ SARIKAYA,^a
Uz.Bio. Salih ERGÖÇEN^b

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
^bBiyostatistik AD,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 13.06.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 19.10.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Uz.Dr. Özlem MORALOĞLU
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
ozlemoraloglu@mynet.com

ÖZET Amaç: İkili tarama testinin bir bileşeni olan, maternal serum “pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A)” değerleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkiyi saptamak ve maternal serum PAPP-A MoM değeri ile gebelik komplikasyonlarının öngörülebilirliğini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada, hastanemiz antenatal polikliniğinde ikili tarama testi ve sonrasında diğer gebelik tetkik ve takipleri yapılan hastaların olumsuz gebelik sonuçları, PAPP-A düzeylerine göre değerlendirildi. İkili tarama testi yapılan 15,886 gebeden, PAPP-A değeri 0,5 MoM ve altında olan 2385 gebe çalışma grubu olarak alındı. Aynı tarihler arasında, PAPP-A değeri 0,5 MoM’un üzerinde olan 2210 gebe kontrol grubu olarak alındı. Gebelik sonuçlarını etkileyebilecek sistemik hastalığı olan, servikal serklaj yapılan ve fetal anomalisi olan gebeler dışlandıktan sonra geriye kalan 2170 gebeden oluşan çalışma grubu ve 2046 gebeden oluşan kontrol grubu, abortus, preterm eylem, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği gibi gebelik komplikasyonları açısından değerlendirildi. **Bulgular:** Düşük PAPP-A düzeyi ($\leq 0,5$ MoM) ile preeklampsi ($p < 0,001$), intrauterin gelişme geriliği ($p < 0,001$), preterm doğum ($p < 0,001$), gestasyonel diabetes mellitus ($p = 0,040$), oligohidroamnios ($p = 0,003$), spontan abortus ($p = 0,003$), ölü doğum ($p < 0,001$) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Düşük PAPP-A düzeyi ($\leq 0,5$ MoM) ile plasenta previa ($p = 0,496$) ve plasenta dekolmanı ($p = 0,110$) arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. **Sonuç:** PAPP-A düzeylerinin düşük olması ile birçok gebelik komplikasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Fakat yeterli duyarlılığı olmadığı için, gebelik komplikasyonlarının rutin klinik taramasında, tek başına PAPP-A yetersiz kalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik ilişkili plazma proteini A; preeklampsi; fetal gelişim; gebelik trimester, birinci; kitle taraması; gebelik komplikasyonları; prematür doğum

ABSTRACT Objective: To investigate whether maternal serum values of pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A), a component of first trimester screening test, are associated with pregnancy complications and to determine its value in predicting pregnancy complications. **Material and Methods:** In this study, the adverse pregnancy outcomes of the women who underwent first trimester screening test and had pregnancy follow-up in the antenatal clinic of our hospital, were evaluated according to PAPP-A values. Out of 15,886 pregnant women who had combined screening test, 2385 women with PAPP-A ≤ 0.5 MoM were selected as the study group. 2210 women with PAPP-A MoM > 0.5 were enrolled into the control group between the same dates. After exclusion of those patients with systemic diseases that affect pregnancy outcomes, cervical cerclage, and fetal anomalies, the remaining study group of 2170 women and the control group consisting of 2046 women were evaluated according to pregnancy complications such as abortion, preterm birth, preeclampsia and intrauterine growth retardation. **Results:** The correlations between low PAPP-A level (≤ 0.5 MoM) and preeclampsia ($p < 0.001$), intrauterine growth failure ($p < 0.001$), preterm birth ($p < 0.001$), gestational diabetes mellitus ($p = 0.040$), oligohydramnios ($p = 0.003$), spontaneous abortion ($p = 0.003$), still birth ($p < 0.001$), were statistically significant. No statistically significant correlations were found between low PAPP-A level (≤ 0.5 MoM) and placenta previa ($p = 0.496$) and placental abruption ($p = 0.110$). **Conclusion:** Significant correlations were found between low PAPP-A level, and many pregnancy complications. But, PAPP-A alone remains insufficient in routine clinical evaluation of pregnancy complications because of its limited sensitivity.

Key Words: Pregnancy-associated plasma protein-A; preeclampsia; fetal development; pregnancy trimester, first; mass screening; pregnancy complications; premature birth

İkili tarama testinin bir bileşeni olan “pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A)”nın hücrel proliferasyon ve diferansiyasyonda kritik rol oynadığı, lokal insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) konsantrasyonunu regüle ederek pek çok fizyolojik ve patolojik olayla ilişkili olduğu yapılan hücre kültürü ve hayvan deneyi çalışmalarında gösterilmiştir.¹⁻³

İlk defa 1974 yılında, gebe kadınların serumundan izole edilen PAPP-A'nın, artık günümüzde sadece plasentada sentezlenmediği; aynı zamanda over dokusunda, tuba uterinada, uterusu; endometrium ve miyometriumda, böbrekte, kalın bağırsakta, osteoblast ve fibroblastlarda, damarın endotel ve düz kas hücrelerinde de sentezlendiği bilinmektedir.^{1,4,5-8}

1999 yılında insan fibroblast kültür ortamında PAPP-A'nın IGF bağımlı insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-4 (IGFBP-4) spesifik proteaz olduğu ve IGF-1 ve 2 ile ilgili birçok fizyopatolojik olayla ilişkili olduğu tespit edildi.² Gebelikte IGF'lerin desiduaya trofoblastik invazyonun regülasyonunda önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır.² Serbest IGF salınımindaki bozukluğun kötü plasental perfüzyona sebep olarak fetal büyümeyi kötü yönde etkileyebileceği ve diğer gebelik komplikasyonlarının başlangıç mekanizması olabileceği düşünülmektedir.^{6,9,10}

PAPP-A'nın gebelerde plasental ve fetal gelişime ek olarak, gebe olmayan bireylerde de kemik gelişimi ve yeniden yapılandırılmasında, yara iyileşmesinde, damar duvarında aterosklerotik plak oluşumunda ve astım hastalarında solunum yollarındaki düz kas hücrelerinde hiperplazi gibi birçok fizyolojik ve patolojik süreçle ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{2,10-13}

Son yıllarda, literatürde, PAPP-A'nın maternal serum düzeyleri ile preeklampsi, intrauterin büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, oligohidroamnios, spontan abort, plasenta dekolmanı, intrauterin fetal kayıp gibi gebelik komplikasyonları arasında ilişki olduğu yönünde birçok yayın bildirilmiştir.¹⁴⁻²⁵

Gebelik komplikasyonları ile ilk trimester maternal serum PAPP-A MoM değerleri arasındaki

ilişkiyi inceleyen literatürdeki yayınlarda farklı PAPP-A MoM değerleri, sınır değer (cut-off) olarak alınmıştır.¹⁴⁻¹⁷ Düşük serum PAPP-A düzeylerinin gebelik komplikasyonlarını öngörmeye bağımsız bir belirteç olarak kullanımı tartışmalıdır zira literatürde bazı yazarlar tarafından desteklenirken, diğer çalışmalarda destek bulamamıştır.^{15,19,22,26-28}

Biz de bu çalışmada; ilk trimesterde yapılan ikili tarama testinin bir bileşeni olan maternal serum PAPP-A MoM değerleri ile gebelik komplikasyonları arasında bir ilişki olup olmadığını anlamak ve maternal serum PAPP-A MoM değeri ile gebelik komplikasyonlarının öngörülebilirliğini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza 1 Ocak 2007 ve 31 Aralık 2008 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi antenatal polikliniğine ilk trimesterde başvuran; ikili tarama testi ve sonrasında diğer gebelik tetkik ve takiplerini hastanemizde yaptırıp doğumunu hastanemizde gerçekleştiren primipar veya multipar, spontan tekil gebelikleri olan gebeler dâhil edildi ve bu retrospektif çalışma için hastanemizin Eğitim Planlama Koordinasyon Kurulun'dan izin alındı.

Hastanemizin Merkez İmmunoassay Laboratuvarının kayıtlarına göre 1 Ocak 2007 ve 31 Aralık 2008 tarihleri arasında hastanemizde, ilk trimesterde, ikili tarama testi için kan veren toplam gebe sayısı 15,886 idi. Bu 15,886 gebeden, 4399 gebenin ikili tarama testindeki PAPP-A MoM olarak değeri 0,5 MoM ve altında idi ve çalışma grubu olarak, ikili tarama testindeki PAPP-A MoM değeri 0,5 MoM ve altında bu 4399 gebe alındı. Retrospektif olarak hasta dosyalarının incelenmesi sonucunda bu 4399 gebenin 2014'ü, gebelik takibinin geri kalan kısmını ve doğumu başka merkezlerde gerçekleştirdikleri için çalışma kapsamına dâhil edilmediler. Bu iki yıllık sürede gebelik takiplerinin tamamını ve doğumunu hastanemizde yapan ve ikili tarama testinde PAPP-A değeri 0,5 MoM ve altında saptanan 2385 gebe çalışma grubu olarak alındı.

Aynı tarihler arasında, ilk trimesterde yapılan ikili tarama testinde PAPP-A MoM değeri 0,5

MoM'un üzerinde olan 11,487 gebe mevcuttu. Çalışmamızın kontrol grubunu; ilk trimesterde yapılan ikili tarama testindeki PAPP-A MoM değeri 0,5 MoM'un üzerinde olan bu 11,487 gebe içinden çalışma grubundan her dört olguya karşı en az üç kontrol olgusu alınabilecek şekilde yalâşık %30'luk örnekleme oranıyla randomize olarak seçtiğimiz 3338 gebe oluşturmaktaydı (Kontrol grubundaki olguların her birine birer denek numarası verilerek bilgisayar ortamında bir algoritma kullanılarak randomize seçim yapılmıştır). Retrospektif olarak hasta dosyalarının incelenmesi sonucunda bu 3338 gebenin 1128'i gebelik takip veya doğumunu başka merkezlerde yaptıkları için geride kalan; gebelik takiplerinin tamamını ve doğumunu hastanemizde yapan ve PAPP-A değeri 0,5 MoM üzerinde olan 2210 gebe kontrol grubu olarak alındı ve her hastadan, dosya bilgileri ile ilişkili tarama çalışması yapılabileceğine dair onamları alınmıştır.

Gebelik sonuçlarını etkileyebileceğinden, pregestasyonel sistemik hastalığı nedeni ile ilaç kullanan veya gebelik sırasında ilaç kullanmayı gerektirecek sistemik hastalık tanısı alan [(guatr, pregestasyonel HT ve diabetes mellitus (DM), astım, epilepsi, ailesel akdeniz ateşi, sistemik lupus eritematozis, Behçet hastalığı, nefrotik sendrom, romatoid artrit, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, osteogenezis imperfekta, ankirozan spondilit, multipl skleroz, trombofili ve nedeni açıklanamayan trombositoz)] çalışma grubundan 170 gebe, kontrol grubundan 147 gebe çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma grubundan 3 gebeye servikal yetmezlikleri nedeni ile servikal serklaj yapıldıkları için çalışma dışı bırakılmıştır. Kontrol grubundan bir gebe servikal yetmezliği nedeni ile servikal serklaj yapıldığı için ve bir gebe de etkilenmiş Rh-Rh uyumsuzluğu olması üzerine çalışma dışı bırakılmıştır.

Fetal anomaliler ve tıbbi tahliyeler nedeni ile çalışma grubu içinden 42 gebe ve kontrol grubundan da 15 gebe çalışma dışı bırakılmıştır.

Böylece çalışmamız, çalışma grubundaki 2170 gebe ve kontrol grubundaki 2046 gebe olmak üzere toplam 4216 gebe üzerinden dizayn edildi. Bu 4216 gebenin hepsine 11 hafta ile 13⁺⁶ hafta arasında ikili tarama testi yapılmıştır. Gebeler önce ultrason

muayenesi ile değerlendirilmiş ve gebelikleri tekiz olarak teyit edildikten sonra fetüsün crown-rump length (CRL) uzunluğu ve fetüsün nukal translüsenzi (NT) ölçümü yapılmıştır. Elde edilen değerler hastanemizin ikili tarama testi matbu formuna kaydedilerek aynı gün gebelerin venöz kan örneği alınmıştır. Ultrasontrifüzy işlemi ardından hemolizli ve lipemik olmayan serum örneklerinden PAPP-A ve serbest beta human koryonik gonadotropin (β -hCG) ölçümü yapılmıştır. Serum biyokimyasal belirteçlerin ölçümü için IMMULITE 2000 firmasının kitleri ve "solid-phase, enzyme-labeled chemiluminescent immunometric assay" tekniği kullanılmıştır. Kitin sensitivitesi PAPP-A için 0,025 mIU/mL ve serbest β -hCG için 1 ng/mL'dir. Elde edilen sonuçlardan maternal yaş, kilo, sigara alışkanlığı ve gebelik haftasına göre düzeltilmiş MoM (Multiples of Medyan) değerleri hesaplanmıştır. Sonraki aşamada, PRISCA-Prenatal risk hesaplama yazılımı 4.0 programı (Typolog Software) kullanılarak kişiye özel olarak; biyokimyasal trizomi 21 riski, yaş riski, NT ile biyokimyasal parametrelerin kombine edildiği kombine risk ve trizomi 18 için NT ile birlikte biyokimyasal parametrelerin kombine edildiği kombine riskler hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre, ilk trimester taramasında 1/250 değeri sınır değer olarak alınıp, hastalara yüksek risk grubunda olup olmadıklarına göre bilgi ve gerekli danışmanlık verilmiştir.

PAPP-A ve gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürdeki yayınlarda farklı PAPP-A MoM değerleri, sınır değer olarak alınmıştır. PAPP-A için sınır değer 0,2 MoM,¹⁴ 0,3 MoM, 0,4 MoM ve 0,5 MoM olarak alındığı çalışmalar mevcuttur.¹⁴⁻¹⁷ Biz de kendi çalışmamızda; maternal kilo ve sigara alışkanlığına göre düzeltilmiş MoM değerlerinden 0,5 MoM'u sınır değer olarak kabul ettik.

Çalışmaya dâhil olan 4216 gebe, gebelik komplikasyonları; preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (İUGG), preterm doğum, gestasyonel (GDM), oligohidroamnios, spontan abort, plasenta previa, plasenta dekolmanı ve intrauterin fetal ölüm gibi fetal sonuçlar açısından incelendi.

4216 gebenin doğumundan hemen sonra yenidoğanların muayenesi yapıldı. Bebeklerin ağırlıkları,

boyları, cinsiyetleri, 1. ve 5. dakika Apgar skorları kaydedildi. 37. gebelik haftasından önce doğan bebekler preterm doğum olarak kabul edildi. 37-42 gebelik haftasında doğanlar term olarak kabul edildi.

Çalışma ve kontrol grubundaki gebeler sigara alışkanlığı yönünden değerlendirildi. İlk trimesterden itibaren günde en az 3 veya daha fazla sigara kullanan gebeler, sigara alışkanlığı mevcut diye kabul edildi.

Gebelik sonucunun normal olarak değerlendirilmesi ise; 37. haftadan sonra doğan, doğum ağırlığı 10. persantilin üzerinde olan ve eşlik eden konjenital anomalisi olmayan bebeklerin doğumu olarak tanımlandı.

Gebelik komplikasyonlarını değerlendirirken, aynı hastada birbiri ile ilişkili olabilecek birden fazla komplikasyon mevcut ise bu durum en ciddi olan gebelik komplikasyonu içinde değerlendirildi ve tek bir gebelik komplikasyonu olarak sayıldı.

Verilerin analizi SPSS for Windows 11,5 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler yaş ve vücut ağırlığı için ortalama \pm standart sapma olarak kategorik değişkenler ise gözlem sayısı olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile değerlendirildi. Gebelik komplikasyonlarının ortaya çıkması üzerinde kontrol grubuna göre çalışma grubunun istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olup olmadığı Pearson'un ki-kare veya Fisher'in kesin sonuçlu ki-kare testi ile değerlendirildi. Her bir gebelik komplikasyonunun ortaya çıkmasında kontrol grubuna göre çalışma grubuna ilişkin olasılık oranı (OR) ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Ayrıca, komplikasyon görülen ve görülmeyen olguların ayırt edilmesinde PAPP-A MoM değerine (0,5 kesme noktasında göre) ait duyarlılık, seçicilik, pozitif tahmini değer (PTD) ve negatif tahmini değer (NTD) hesaplandı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

İlk trimesterde bakılan PAPP-A düzeyi ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkiyi anlamak için yapmış olduğumuz bu çalışmada kontrol ve çalışma grubundaki gebeler yaş, vücut ağırlığı ve sigara alış-

kanlığı açısından değerlendirildi. Çalışma grubundaki gebelerin yaş ortalaması 26,9 (15-48) iken kontrol grubundaki gebelerin yaş ortalaması 26,5 (16-43)'ti. Bu aradaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen ($p=0,025$), klinik olarak anlamlı değildi.

Kontrol ve çalışma grupları arasında vücut ağırlığı ortalamaları, istatistiksel olarak benzerdi (sırası ile $62,1 \pm 5,1$, $62,5 \pm 11,1$, $p=0,229$).

Sigara alışkanlığı açısından değerlendirildiğinde; çalışma grubundaki gebeler içinde sigara kullanım oranı %12 ve kontrol grubundaki gebeler içinde sigara kullanım oranı %10'du. Kontrol grubuna göre çalışma grubunun sigara öyküsü oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,028$).

Çalışma grubundaki 2170 gebeden, 63'ünde preeklampsi mevcuttu. Preeklampsi tanısı alan 63 gebenin 8'ine aynı zamanda İUGG, 3'üne oligohidromnios, birine plasenta dekolmanı eşlik ettiği saptandı ve 7 gebede intrauterin fetal ölüm gerçekleşti. Kontrol grubundaki 2046 gebeden 20'sinde preeklampsi mevcuttu. Bu 20 gebenin 5'ine aynı zamanda İUGG ve birine de oligohidromnios eşlik ettiği saptandı. Çalışma ve kontrol grubunda, preeklampsi ile birlikte başka gebelik komplikasyonlarının görüldüğü olgular, preeklampsi grubunda yer aldığı için İUGG, oligohidromnios, plasenta dekolmanı ve intrauterin fetal ölüm değerlendirilirken bu olgular istatistiksel hesaplama dâhil edilmediler.

Gebelik komplikasyonlarından preeklampsi için çalışma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; kontrol grubuna göre çalışma grubunda preeklampsinin ortaya çıkma riski istatistiksel olarak anlamlı ve *artmış* olarak bulundu (OR: 3,029 , %95 GA: 1,825-5,028, $p < 0,001$, D: 75,9 S: 49 PTD: 2,9 NTD: 99) (Tablo 1, 2).

Çalışma grubunda 114 gebede ve kontrol grubunda 54 gebede İUGG tespit edildi. Çalışma grubundaki 114 gebenin 8'inde, kontrol grubundaki 54 gebenin 5'inde aynı zamanda eşlik eden preeklampsi veya şiddeti preeklampsi durumu mevcut olduğu için bu olgular İUGG'nin istatistiksel değerlendirilmesine dâhil edilmediler.

TABLO 1: Düşük PAPP-A değeri ($\leq 0,5$ MoM) ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki.

Gebelik Komplikasyonları	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p değeri	Olasılık Oranı (%95 Güven Aralığı)
	(PAPP-A $\leq 0,5$ MoM) n= 2170	(PAPP-A $>0,5$ MoM) n= 2046		
Preeklampsi			<0,001	3,029 (1,825-5,028)
Var	63	20		
Yok	2107	2026		
İUGG			<0,001	2,093 (1,484-2,953)
Var	106	49		
Yok	2064	1997		
Preterm Doğum			<0,001	1,599 (1,248-2,050)
Var	176	107		
Yok	1994	1939		
Preterm Doğum *			0,006	1,482 (1,120-1,961)
Var	131	85		
Yok	2039	1961		
GDM			0,040	1,596 (1,019-2,500)
Var	52	31		
Yok	2118	2015		
Oligohidroamnios			0,003	1,466 (1,136-1,893)
Var	158	104		
Yok	2012	1942		
Spontan Abortus			0,003	4,509 (1,531-13,277)
Var	19	4		
Yok	2151	2042		
Plasenta Previa			0,496	0,673 (0,213-2,123)
Var	5	7		
Yok	2165	2039		
Plasenta Dekolmanı			0,110	3,782 (0,802-17,829)
Var	8	2		
Yok	2162	2044		
IUEX			<0,001	2,821 (1,647-4,831)
Var	53	18		
Yok	2117	2028		
IUEX †			<0,001	2,386 (1,377-4,135)
Var	45	18		
Yok	2125	2028		
Gebelik Komplikasyonu †			<0,001	1,960 (1,681-2,286)
Var	569	314		
Yok	1601	1732		

* Preterm doğum için risk faktörü taşıyan olgular dışlandıktan sonra, düşük PAPP-A değeri ($\leq 0,5$ MoM) ile Preterm doğum arasındaki ilişki.

† Preeklampsi ve plasenta dekolmanı olan olgular dışlandığında, düşük PAPP-A değeri ($\leq 0,5$ MoM) ile Ölü Doğum arasındaki ilişki.

† Herhangi bir gebelik komplikasyonun görülmesinde, düşük PAPP-A değeri ($\leq 0,5$ MoM) ile komplikasyon varlığı arasındaki ilişki.

Kontrol grubuna göre çalışma grubunda İUGG'nin ortaya çıkma riski istatistiksel olarak anlamlı ve *artmış* olarak bulundu (OR: 2,093 , %95 GA: 1,484-2,953, p< 0,001, D: 68,4 S: 49,2 PTD: 4,9 NTD: 97,6). (Tablo 1, 2).

Çalışma grubunda 176 gebe, kontrol grubundan ise 107 gebe preterm doğum ile komplike oldu. Kontrol grubuna göre çalışma grubunda preterm doğumun ortaya çıkma riski istatistiksel olarak anlamlı ve *artmış* olarak bulundu (OR: 1,599, %95

TABLO 2: Her bir gebelik komplikasyonu için PAPP-A'nın tanısal performans değerleri.

PAPP-A $\leq 0,5$	Duyarlılık	Seçicilik	PTD	NTD
Preeklampsi	75,9	49,0	2,9	99,0
GDM	62,7	48,8	2,4	98,5
Plasenta Dekolmanı	80,0	48,6	0,4	99,9
Plasenta Previa	41,7	48,5	0,2	99,7
IUGG	68,4	49,2	4,9	97,6
Preterm Doğum	62,2	49,3	8,1	94,8
Preterm Doğum *	60,6	49,0	6,0	95,8
Oligohidroamnios	60,3	49,1	7,3	94,9
IUEX	74,6	48,9	2,4	99,1
IUEX †	71,4	48,8	2,1	99,1
Spontan Abortus	82,6	48,7	0,9	99,8
Gebelik Komplikasyonu ‡	64,4	52,0	26,2	84,7
Gebelik Komplikasyonu †	64,3	52,7	26,7	84,7

(PTD:Pozitif tahmini değer, NTD:Negatif tahmini değer).

* Preterm doğum için risk faktörü taşıyan vakalar dışlandıktan sonra, düşük PAPP-A değerleri ($\leq 0,5$ MoM) ile Preterm doğum arasındaki ilişki.

† Preeklampsi ve plasenta dekolmanı olan vakalar dışlandığında, düşük PAPP-A değeri ($\leq 0,5$ MoM) ile Ölü Doğum arasındaki ilişki.

‡ Herhangi bir gebelik komplikasyonun görülmesinde, düşük PAPP-A değeri ($\leq 0,5$ MoM) ile komplikasyon varlığı arasındaki ilişki.

§ Herhangi bir gebelik komplikasyonun görülmesinde, sigara içenler değerlendirme dışında tutulduğunda düşük PAPP-A değeri ($\leq 0,5$ MoM) ile komplikasyon varlığı arasındaki ilişki.

GA:1,248-2,050, $p < 0,001$, D:62,2 S:49,3 PTD:8,1 NTD:94,8) (Tablo 1, 2).

Çalışma grubundaki preterm doğumu olan 176 gebenin 22'sinde ve kontrol grubundaki 107 gebenin 18'inde, daha önceki gebeliklerinde preterm doğum öyküsü mevcuttu.

Çalışma ve kontrol grubundaki preterm doğumu olan gebelerden; aynı zamanda preterm doğum için risk faktörü olabilecek preeklampsi, IUGG, oligohidroamnios, polihidroamnios, plasenta dekolmanın eşlik ettiği olgular ile preterm doğum öyküsü olan olgular dışlandığında, kontrol grubuna göre çalışma grubunda preterm doğumun ortaya çıkma riski istatistiksel olarak anlamlı ve *artmış* olarak bulundu (OR:1,482, %95 GA:1,120-1,961, $p=0,006$, D:60,6, S:49, PTD:6, NTD:95,8) (Tablo 1, 2).

Çalışma grubunda 52 gebede ve kontrol grubunda 31 gebede GDM mevcuttu. Kontrol grubuna göre çalışma grubunda GDM'nin ortaya çıkma riski istatistiksel olarak anlamlı ve *artmış*

olarak bulundu (OR:1,596, %95 GA: 1,019-2,500, $p=0,040$, D: 62,7, S: 48,8, PTD: 2,4, NTD: 98,5) (Tablo 1, 2).

Preeklampsi ve IUGG ile birlikte olmayan, izole oligohidroamnios gelişen olgu sayısı çalışma grubu içinde 158 ve kontrol grubu içinde 104'tü. Kontrol grubuna göre çalışma grubunda oligohidroamniosun ortaya çıkma riski istatistiksel olarak anlamlı ve *artmış* olarak saptandı (OR:1,466, %95 GA:1,136-1,893, $p=0,003$, D:60,3, S: 49,1, PTD:7,3, NTD:94,9). (Tablo 1, 2).

Çalışma grubunda 19 gebede ve kontrol grubunda 4 gebede spontan abortus gerçekleşti. Kontrol grubuna göre çalışma grubunda spontan abortusun ortaya çıkma riski istatistiksel olarak anlamlı ve *artmış* olarak hesaplandı (OR: 4,509, %95 GA:1,531-13,277, $p=0,003$, D:82,6, S: 48,7, PTD:0,9 NTD:99,8) (Tablo 1, 2).

Çalışma grubundan 6 gebe ve kontrol grubundan 9 gebenin plasenta previa ile komplike olduğu saptandı. Bilindiği gibi, daha önceden geçirilmiş sezaryen operasyonu bir sonraki gebelikte plasenta previanın ortaya çıkması için risk faktörüdür. Çalışma grubundaki bu 6 gebeden biri, kontrol grubundaki 9 gebeden ikisi daha önceki gebeliklerinde en az bir kez sezaryen ile doğum yaptıkları için bu gebeler, gebelik komplikasyonlarından plasenta previa ile PAPP-A düzeyi arasındaki ilişkiyi anlamak için yapılan istatistiksel değerlendirilmeye dâhil edilmediler. Kontrol grubuna göre çalışma grubunda plasenta previanın ortaya çıkma riski istatistiksel olarak anlamlı değildi. (OR: 0,673; %95 GA: 0,213-2,123, $p=0,496$, D: 41,7, S: 48,5, PTD: 0,2, NTD: 99,7) (Tablo 1, 2).

Çalışma grubundan 9 gebe, kontrol grubundan ise 2 gebe plasenta dekolmanı tanısı aldı. Çalışma grubundaki 9 gebenin birinde aynı zamanda şiddetli preeklampsi de olduğu için bu olgu plasenta dekolmanı için istatistiksel değerlendirmeye dâhil edilmedi. Kontrol grubuna göre çalışma grubunda plasenta dekolmanının ortaya çıkma riski artmış olmasına karşın bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi (OR:3,782, %95 GA:0,802-17,829, $p=0,110$, D:80, S:48,6, PTD:0,4, NTD:99,9) (Tablo 1, 2).

Çalışma grubundan 53 gebede ve kontrol grubundan 18 gebede, 20. gebelik haftasından sonra intrauterin fetal ölüm saptandı. Kontrol grubuna göre çalışma grubunda, intrauterin fetal ölüm görülme riski istatistiksel olarak anlamlı ve *artmış* olarak hesaplandı (OR: 2,821 , %95 GA: 1,647-4831, $p < 0,001$, D: 74,6, S: 48,9, PTD: 2,4, NTD: 99,1) (Tablo 1, 2).

Çalışma grubunda intrauterin fetal ölüm gerçekleşen 53 gebenin 6'sında preeklampsi, birinde plasenta dekolmanı ve birinde hem preeklampsi hem de plasenta dekolmanı mevcuttu. İntrauterin fetal ölüm için risk faktörü olan preeklampsi veya plasenta dekolmanın eşlik ettiği bu 8 olgu çalışma grubundan dışlanınca; kontrol grubuna göre çalışma grubunda ölü doğumun görülme riski istatistiksel olarak anlamlı ve *artmış* olarak tespit edildi. (OR: 2,386, %95 GA: 1,377-4,135, $p < 0,001$, D: 71,4, S: 48,8, PTD: 2,1, NTD: 99,1) (Tablo 1, 2).

Çalışma grubundaki 2170 gebenin 569'unda ve kontrol grubundaki 2046 gebenin 314'ünde en az bir gebelik komplikasyonu gelişmiştir. Kontrol grubuna göre çalışma grubunda herhangi bir gebelik komplikasyonunun ortaya çıkma riski istatistiksel olarak anlamlı ve *artmış* olarak saptandı (OR: 1,960, %95 GA: 1,681-2,286, $p < 0,001$) (Tablo 1).

0,5 MoM'un eşik değer olarak alındığında, tarama testi olarak PAPP-A'nın en az bir gebelik komplikasyonunu tahmin etmede duyarlılığı ve seçiciliği sırası ile %64,4 ve %52,0 olarak tespit edildi (PTD: 26,2; NTD: 84,7) (Tablo 2).

İlk trimesterden itibaren sigara kullanan çalışma grubundaki 260 gebe ve kontrol grubundaki 202 gebe dışlanarak, sigara kullanmayan gebelerde gebelik komplikasyonları değerlendirildiğinde; düşük PAPP-A düzeyi ile en az bir gebelik komplikasyonu arasındaki istatistiksel anlamlı ilişki devam etmektedir (D: 64,3; S: 52,7; PTD: 26,7; NTD: 84,7) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Son dönemde yapılan birçok çalışmanın sonucunda; erken gebelik döneminde maternal kanda ölçülen, plasental trofoblast kaynaklı bir protein olan PAPP-

A'nın düzeyi ile başta intrauterin gelişme geriliği olmak üzere birçok gebelik komplikasyonu arasında ilişki olduğu ortaya çıkmıştır.¹⁴⁻²⁸

Sigara kullanımının preeklampsi dışındaki diğer gebelik komplikasyonlarının gelişmesinde risk faktörü olduğu yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir.²⁹⁻³¹ Yapmış olduğumuz çalışmada ilk trimesterden itibaren sigara kullanan çalışma grubundaki 260 gebe ve kontrol grubundaki 202 gebe dışlanarak, sigara kullanmayan gebelerde gebelik komplikasyonları değerlendirildiğinde; preeklampsi, İUGG, preterm doğum, GDM, oligohidramnios, spontan abortus ve ölü doğum ile düşük PAPP-A düzeyi (PAPP-A $\leq 0,5$ MoM) arasındaki istatistiksel anlamlı ilişki devam etmektedir.

Spencer ve ark.nın 2008 yılında yayınlanan çalışmalarında, 6-20. gebelik haftaları arasında maternal kandan bakılan PAPP-A düzeyi ile intrauterin fetal kayıp, preeklampsi, gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve düşük doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır.¹⁶ PAPP-A düzeyi 0,4 MoM ve altında olan gebelerde kontrol grubuna göre yukarıda bahsedilen gebelik komplikasyonlarından birinin gelişme riski yaklaşık olarak 2 kat daha fazla bulunmuştur (OR=1,85, %95 GA: 1,01-3,39). Bu durum, herhangi bir gebelik komplikasyonunun ortaya çıkması açısından PAPP-A düzeyi 0,5 MoM'un üzerinde olan kontrol grubu ile 0,5 MoM ve altında olan çalışma grubunun karşılaştırıldığı bizim çalışmamız ile uyumlu bulunmuştur. Aynı çalışmada 20 hafta altı spontan abortus ve 20 hafta üstü ölü doğumların beraber değerlendirildiği gebelik kaybı, düşük doğum ağırlığı ve gebeliğin indüklediği hipertansif bozukluklar ile PAPP-A düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilmiş, düşük PAPP-A düzeyi ile en kuvvetli ilişki gebelik kaybında bulunmuştur (OR= 6,20 %95 GA: 1,92-20,03). Bizim çalışmamızda da düşük PAPP-A düzeyi ile ilişkisi incelenen gebelik komplikasyonlarından spontan abortus ve ölü doğum ayrı ayrı değerlendirilmiş olmakla beraber, tüm gebelik komplikasyonları göz önüne alındığında düşük PAPP-A düzeyi ile en kuvvetli ilişki spontan abortus arasında bulunmuştur (OR: 4,509). Yine bu sonuç, Spencer ve ark.nın yapmış oldukları çalışma ile uyumludur.¹⁶

Baret ve ark., 2 yıllık bir süre içinde, 10273 gebeyi ilk trimester tarama testi sonuçlarına ve düşük PAPP-A düzeyine ($PAPP-A \leq 0,3MoM$) göre gebelik komplikasyonları açısından incelemiştir.¹⁵ Bu çalışmada, kromozomal ve kromozomal olmayan tüm fetal anomaliler dışlandıktan sonra iki grup gebelik kaybı, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı açısından değerlendirilmiştir. Spontan abortus ve ölü doğumun beraber değerlendirildiği gebelik kaybı, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum ile $PAPP-A \leq 0,3MoM$ olması arasında istatistiksel anlamlı ilişki gösterilmiştir (sırası ile $RR=5,0$ %95 GA: 1,6-16,2, $RR=4,1$ %95 GA: 2,7-6,1, $RR=2,9$ %95 GA: 2,0-4,2). Yine bu veriler bizim sonuçlarımızla uyumludur.

Goetzinger ve ark.nın 2010 yılında yayınlanan, 5 yıllık retrospektif çalışmalarında, preterm doğum ile ilk trimester anöploidi tarama parametreleri ($PAPP-A$, serbest β -hCG ve NT) arasındaki ilişki incelemiştir.³² $PAPP-A$ MoM düzeyi ≤ 10 persantil (0,59 MoM) olan 222 gebe ile $PAPP-A$ MoM düzeyi 10. persantilin üstünde olan 2006 gebe preterm doğum açısından karşılaştırılmıştır. Önceki gebelikte preterm doğum öyküsü, sigara kullanımı, maternal beden kitle indeksi ve kronik hipertansiyon gibi deşikenler de göz önüne alınarak yapılan istatistiksel analizde, $PAPP-A$ MoM düzeyinin 10. persantil ve altında olması ile preterm doğum arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur ($OR=2,0$ %95 GA: 1,0-3,8, $p=0,04$). Yüksek serbest β -hCG düzeyi (≥ 10 persantil) ve artmış NT ölçümü (≥ 25 mm) ile preterm doğum arasında ise anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Düşük $PAPP-A$ MoM düzeyleri ile preterm doğum arasındaki istatistiksel anlamlı ilişki bizim çalışmamızda da gösterilmiştir.

Kwik ve ark.nın, 827 gebenin dâhil olduğu retrospektif çalışmalarında, İUGG, preterm ve ölü doğum ile düşük $PAPP-A$ düzeyi arasındaki ilişki incelenmiştir.¹⁹ Bu çalışmada ilk trimesterde bakılan $PAPP-A < 0,5$ MoM olması ile İUGG ve intrauterin fetal ölüm arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,0001$), preterm doğum ile düşük $PAPP-A$ düzeyi arasında bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,2$). 4216 gebenin gebelik komplikasyonu açısından incelendiği bizim çalışma-

mızda ise; düşük $PAPP-A$ düzeyi ile hem İUGG, hem ölü doğum, hem de preterm doğum arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmada; bizim ve diğer çalışmalardan farklı olarak preterm doğum ile düşük $PAPP-A$ düzeyi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememesinin nedeni, mevcut çalışmaya dâhil edilen gebe sayısının azlığından kaynaklanıyor olabileceğini düşünmekteyiz.¹⁸

Yaron ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada, gebelik komplikasyonları ile düşük ilk trimester $PAPP-A$ düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir.¹⁷ Fetal anomalisi olan ve tıbbi tahliye ile gebeliği sonlandırılan gebeler dışlanınca geride kalan 1622 gebenin dâhil olduğu bu çalışmada, 184 gebede gebelik komplikasyonu gözlenmiş ve 0,25 MoM ve 0,5 MoM $PAPP-A$ eşik değer olarak alınarak bu komplikasyonlar ile düşük $PAPP-A$ düzeyi arasındaki ilişki araştırılmıştır. 0,25 MoM sınır değer alındığı zaman İUGG, preeklampsi ve spontan abortus ile düşük $PAPP-A$ düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcutken (sırası ile $p=0,044$, $p=0,005$, $p=0,0001$); 0,5 MoM sınır değer olarak alındığı zaman İUGG ve spontan abortus ile düşük $PAPP-A$ arasındaki istatistiksel anlamlı ilişki devam etmiş ($p=0,00004$, $p=0,0007$) ama preeklampsi ile düşük $PAPP-A$ düzeyi arasındaki istatistiksel ilişki anlamlılığını yitirmiştir ($p=0,26$). Gebelik komplikasyonlarından plasenta dekolmanı, oligohidroamnios, preterm doğum ve intrauterin fetal ölüm açısından ise her iki $PAPP-A$ sınır değerinde istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır. 0,5 MoM değerini eşik değer olarak aldığımız çalışmamızda, plasenta dekolmanı dışındaki diğer gebelik komplikasyonları ile düşük $PAPP-A$ düzeyi arasındaki istatistiksel anlamlı ilişkiyi gösterdik. Oligohidroamnios, preterm doğum ve intrauterin fetal ölüm ile düşük $PAPP-A$ düzeyleri arasındaki ilişkinin, Yaron ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada gösterilememesinin sebebi çalışmaya dâhil edilen toplam gebe sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir. Hem Yaron ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada hem de bizim çalışmamızda plasenta dekolmanı ile düşük $PAPP-A$ düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememesinin sebebinin, plasenta dekolmanının genel olarak insidansının diğer gebelik komplikasyonlarına göre

düşük olmasından, plasenta dekolmanı tanısının atanmasından ve plasenta dekolmanını değerlendirmek için her iki çalışmada yeterli vaka sayısının olmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Fox ve ark.nın 2009 yılında yayınlan retrospektif çalışmalarında, ikinci trimesterde İUGG tanısı konulan 198 gebe, ilk trimester anöploidi taramasındaki PAPP-A düzeyine göre çalışma ve kontrol grubu olarak ayrılmış ve 3. trimesterde gelişen gebelik komplikasyonları açısından karşılaştırılmıştır.³³ İlk trimester PAPP-A düzeyi 5. (0,37 MoM) ve 10. (0,47 MoM) persantilin altında olup ikinci trimester İUGG tanısı alan olgular, 2. trimester İUGG tanısı alan ve aynı zamanda PAPP-A düzeyi 5. ve 10. persantilin üzerinde olan gebeler kontrol grubu olarak alınmış ve İUGG'nin 3. trimesterde gelişen komplikasyonları yönünden karşılaştırılmıştır. Buna göre hem 5. hem de 10. persantilin altında PAPP-A değeri olan gebelerde; 3. trimesterde intrauterin fetal ölüm, preterm doğum, preterm prematür membran rüptürü, 1. dakika Apgar skorunun 7'nin altında olması ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine gereksinim durumu istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek olarak bulunmuştur. Bu çalışma erken dönemde İUGG tanısı konulan gebelerin, gelişebilecek olan 3. trimester gebelik komplikasyonları açısından, ilk trimester PAPP-A düzeylerinin takipte önemli olabileceğini ve 5. ve 10 persentil arasında gebelik komplikasyonlarını öngörme açısından bir fark olmadığını göstermesi nedeniyle önemlidir ve bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Santolaya-Forgas ve ark.nın, 10-15. gebelik haftaları arasında bakılan PAPP-A düzeyleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmasında, sadece spontan abortus gelişen hastalarda PAPP-A düzeyini istatistiksel olarak anlamlı düşük bulmuşlardır ($p<0,001$).³⁴ GDM, preterm doğum, intrauterin fetal ölüm, gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve düşük doğum ağırlığı ile düşük PAPP-A düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Yazarlar sonuç olarak diğer çalışmaların da ışığında, maternal dolaşımdaki düşük PAPP-A düzeyinin, IGF-2 konsantrasyonunda ve biyoyararlanımında azalmaya neden olarak erken plasental ve fetal gelişim dönemlerinde spontan abortusa neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Kendi çalışmamızda

ise spontan abortusa ek olarak GDM, preterm doğum, ölü doğum ve preeklampsi gibi diğer gebelik komplikasyonları ile düşük ilk trimester PAPP-A düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulduk.

Düşük PAPP-A düzeyinin çeşitli gebelik komplikasyonları ile ilişkili bulunması, tarama testi olarak PAPP-A'nın kullanılabilirliğinin araştırılmasına neden olmuştur. Buna göre Spencer ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada, 10-14. haftalar arasında gebelik komplikasyonlarının maternal PAPP-A düzeyi ile taranması için en uygun dönem olduğunu belirtilmelerine rağmen; 0,4 MoM'un sınır değer alınarak yapılan taramanın yeterli duyarlılık ve seçiciliğe (D: %38,7, S: %81,6) sahip olmadığı için uygun bir tarama testi olamayacağını belirtmişlerdir.¹⁶ Baret ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada ise, ilk trimester düşük PAPP-A düzeylerinin gebelik komplikasyonları ile ilişkili olduğu ama Down sendromu dışındaki gebelik komplikasyonlarının taranmasından tek başına PAPP-A'nın tarama testi olarak kullanılması için yeterli duyarlılığa sahip olmadığı belirtilmiştir.¹⁵ Aynı şekilde Goetzinger ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada, PAPP-A MoM düzeyinin 10. persantil ve altında olması durumu preterm doğumu öngörmede yeterli prediktiviteye sahip olmadığı belirtilmiştir (AUC= 0,63 %95 GA: 0,53-0,72).³²

Dane ve ark.nın 2008'de yayınladıkları çalışmada PAPP-A değeri <0,55 MOM sınır alındığında İUGG gelişebilecek olan olgular, %68,42 duyarlılık ve %65,77 özgüllük ile belirlenebilmekteydi.³⁵ Aynı çalışmada PAPP-A değeri <0,37 MoM sınır olarak alındığında ise gebelik komplikasyonlarını %40,91 duyarlılık, %87,83 özgüllük ile öngörülebileceği tespit edilmiştir.³⁵

0,5 MoM'un eşik değer olarak alındığı bizim çalışmamızda ise tarama testi olarak PAPP-A'nın en az bir gebelik komplikasyonunu tahmin etmede duyarlılığı ve seçiciliği sırası ile %64,4 ve %52,0 olarak tespit edildi.

SONUÇ

Bizim çalışmamızda ve literatürdeki birçok çalışmada, ilk trimester anöploidi taramasının bir parametresi olan PAPP-A düzeylerinin düşük olması ile birçok gebelik komplikasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.³²⁻³⁴ Düşük düzeyleri ile birçok gebelik

komplikasyonu arasında ilişki gösterilmiş olmasına rağmen, yeterli duyarlılığı olmadığı için, gebelik komplikasyonlarının rutin klinik taramasında, tek başına PAPP-A yetersiz kalmaktadır. Literatürde, gebelik komplikasyonlarını önceden belirleyebilmek için PAPP-A ile AFP, serbest β -hCG, inhibin-A, plasental protein-13 ve uterin arter Doppleri gibi farklı parametrelerin kombine edilerek veya ayrı ayrı değerlendirildiği çalışmalar da mevcuttur.³⁶⁻⁴⁰

Bu bilgiler ışığında, ülkemiz ve tüm dünya açısından önemli olan maternal ve yenidoğan morbidite ve mortalitesinin azaltılması için, PAPP-A ile kombine edilecek başka parametreler ile gebelik komplikasyonlarının taranmasında yeterli duyarlılığa sahip olan uygun tarama testlerinin, yapılacak olan geniş serili ve çok-merkezli çalışmalar sonucunda geliştirilebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Durham SK, Kiefer MC, Riggs BL, Conover CA. Regulation of insulin-like growth factor binding protein 4 by a specific insulin-like growth factor binding protein 4 proteinase in normal human osteoblast-like cells: implications in bone cell physiology. *J Bone Miner Res* 1994;9(1):111-7
- Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, 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 U S A* 1999;96(6):3149-53.
- Schneider MR, Lahm H, Wu M, Hoefflich A, Wolf E. Transgenic mouse models for studying the functions of insulin-like growth factor-binding proteins. *FASEB J* 2000;14(5):629-40.
- Lin TM, Galbert SP, Keifer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118(2):223-36.
- Parker A, Gockerman A, Busby WH, Clemmons DR. Properties of an insulin-like growth factor-binding protein-4 protease that is secreted by smooth muscle cells. *Endocrinology* 1995;136(6):2470-6.
- Irwin JC, Dsupin BA, Giudice LC. Regulation of insulin-like growth factor-binding protein-4 in human endometrial stromal cell cultures: evidence for ligand-induced proteolysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(2):619-26.
- Myers SE, Cheung PT, Handwerker S, Chernausk SD. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) enhanced proteolysis of IGF-binding protein-4 in conditioned medium from primary cultures of human decidua: independence from IGF receptor binding. *Endocrinology* 1993;133(4):1525-31.
- Iwashita M, Kudo Y, Takeda Y. Effect of follicle stimulating hormone and insulin-like growth factors on proteolysis of insulin-like growth factor binding protein-4 in human granulosa cells. *Mol Hum Reprod* 1998;4(4):401-5.
- van Kleffens M, Groffen C, Lindenberg-Kortleve DJ, van Neck JW, González-Parra S, Dits N, et al. The IGF system during fetal-placental development of the mouse. *Mol Cell Endocrinol* 1998;140(1-2):129-35.
- Conover CA, Harrington SC, Bale LK. Differential regulation of pregnancy associated plasma protein-A in human coronary artery endothelial cells and smooth muscle cells. *Growth Horm IGF Res* 2008;18(3):213-20.
- Coskun A, Balbay O, Duran S, Annakkaya AN, Bulut I, Yavuz O, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A and asthma. *Adv Ther* 2007;24(2):362-7.
- Chen BK, Leiferman KM, Pittelkow MR, Overgaard MT, Oxvig C, Conover CA. Localization and regulation of pregnancy-associated plasma protein a expression in healing human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(9):4465-71.
- Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR Jr, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345(14):1022-9.
- Scott F, Coates A, McLennan A. Pregnancy outcome in the setting of extremely low first trimester PAPP-A levels. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009;49(3):258-62.
- Barrett SL, Bower C, Hadlow NC. Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenat Diagn* 2008;28(1):28-35.
- Spencer CA, Allen VM, Flowerdew G, Dooley K, Dodds L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn* 2008;28(11):1029-36.
- Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2002;22(9):778-82.
- 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(3):242-7.
- Kwik M, Morris J. Association between first trimester maternal serum pregnancy associated plasma protein-A and adverse pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43(6):438-42.
- Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. 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.
- Uccella S, Colombo GF, Bulgheroni CM, Serati M, Bogani G, Salvatore S, et al. First-trimester maternal serum screening and the risk for fetal distress during labor. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(2):166.e1-6.
- Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH. 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(4):1446-51.
- Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto CG, Venturini PL, et al. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril* 2008;89(1):174-8.
- Lain SJ, Alpert CS, Tasevski V, Morris JM, Roberts CL. Record linkage to obtain birth outcomes for the evaluation of screening biomarkers in pregnancy: a feasibility study. *BMC Med Res Methodol* 2009;9:48.

25. Kirkegaard I, Henriksen TB, Tørring N, Uldbjerg N. PAPP-A and free β -hCG measured prior to 10 weeks is associated with preterm delivery and small-for-gestational-age infants. *Prenat Diagn* 2011;31(2):171-5.
26. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otiqbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005;25(10):949-53.
27. Goetzl L, Krantz D, Simpson JL, Silver RK, Zachary JM, Pergament E, et al. Pregnancy-associated plasma protein A, free beta-hCG, nuchal translucency, and risk of pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2004;104(1):30-6.
28. Kavak ZN, Basgul A, Elter K, Uygur M, Gokaslan H. The efficacy of first-trimester PAPP-A and free beta hCG levels for predicting adverse pregnancy outcome. *J Perinat Med* 2006;34(2):145-8.
29. Ananth CV, Savitz DA, Luther ER. Maternal cigarette smoking as a risk factor for placental abruption, placenta previa, and uterine bleeding in pregnancy. *Am J Epidemiol* 1996;144(9):881-9.
30. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol* 2000;5(3):231-41.
31. Reeves S, Bernstein I. Effects of maternal tobacco-smoke exposure on fetal growth and neonatal size. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2008;3(6):719-30.
32. Goetzinger KR, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. Association of first-trimester low PAPP-A levels with preterm birth. *Prenat Diagn* 2010;30(4):309-13.
33. Fox NS, Chasen ST. First trimester pregnancy associated plasma protein-A as a marker for poor pregnancy outcome in patients with early-onset fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2009;29(13):1244-8.
34. Santolaya-Forgas J, De Leon JA, Cullen Hopkins R, Castracane VD, Kauffman RP, Sifuentes GA. Low pregnancy-associated plasma protein-a at 10(+1) to 14(+6) weeks of gestation and a possible mechanism leading to miscarriage. *Fetal Diagn Ther* 2004;19(5):456-6.
35. Dane B, Afacan I, Dane C, Seval H, Kıray M, Çetin A. [Can we predict the birth weight and pregnancy complications by using serum PAPP-A level?]. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2008;18(6):372-6.
36. Smith GC, Shah I, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Nelson SM, et al. Pregnancy-associated plasma protein A and alpha-fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2006;107(1):161-6.
37. Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33(1):23-33.
38. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29(2):135-40.
39. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29(2):128-34.
40. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-beta-hCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn* 2003;23(12):990-6.