

# Serum PAPP-A Değeri ile Doğum Kilosu ve Gebelik Komplikasyonlarını Öngörebilir miyiz?

## Can We Predict the Birth Weight and Pregnancy Complications by Using Serum PAPP-A Level?

Dr. Banu DANE,<sup>a</sup>  
Dr. İlyas AFACAN,<sup>a</sup>  
Dr. Cem DANE,<sup>a</sup>  
Dr. Hatice SEVAL,<sup>b</sup>  
Dr. Murat KIRAY,<sup>a</sup>  
Dr. Ahmet ÇETİN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
<sup>b</sup>Biyokimya Bölümü,  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İSTANBUL

Geliş Tarihi/Received: 15.07.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 25.09.2008

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Cem DANE  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
İSTANBUL  
cemdane@yahoo.com

**ÖZET Amaç:** Bu çalışmada ilk trimesterde bakılan maternal Pregnancy Associated Plasma Protein (PAPP-A) değeri ile doğum ağırlığı ve boyu arasında bir ilişki olup olmadığını, ayrıca düşük bulunan PAPP-A değerinin gebelik komplikasyonlarını öngörmedeki etkinliğini belirlemeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Hasta kayıtları geriye dönük olarak incelenerek ilk trimesterde Down sendromu taraması amacıyla kombine test yapılmış olan olguların verilerine ulaşıldı. Gebelik sonuçları doğumhane kayıtlarından veya hastaların kendilerinden elde edildi. Doğum sırasındaki ağırlığı 10. persentilin altında olan bebekler SGA olarak nitelendirildi. Tamamlanmış 37. haftadan önce meydana gelmiş olan doğumlar erken doğum, 20 ve altında olan doğumlar ise abortus olarak tanımlandı. Yirminci gebelik haftasından sonra kan basıncının 140/90 mmHg'nin üzerinde tespit edilmesi, gebeliğe bağlı hipertansiyon olarak kabul edildi. Erken doğum, abortus, ölü doğum ve gebeliğe bağlı hipertansiyon mevcudiyeti gebelik komplikasyonu olarak belirlendi. **Bulgular:** Çalışmaya 137 olgu dahil edildi. PAPP-A değeri ile doğum ağırlığı ( $r=0.265$ , %95 CI 0.098-0.45,  $p=0.0026$ ), ve doğum sırasındaki boy arasında ( $r=0.39$ , %95 CI 0.23-0.53,  $p<0.0001$ ) anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. PAPP-A değeri  $<0.55$  MOM sınır alındığında SGA gelişebilecek olan olgular, %68.42 duyarlılık ve %65.77 özgüllük ile belirlenebilmekteydi. Çeşitli gebelik komplikasyonları 22 olguda izlendi. PAPP-A değeri  $<0.37$  MOM sınır olarak alındığında gebelik komplikasyonlarını %40.91 duyarlılık, %87.83 özgüllük ile öngörülebileceği tespit edildi. **Sonuç:** Maternal kanda PAPP-A değerleri fetal kilo ve boy ile ilişkili görünmektedir. Bu biyokimyasal belirteç gebelik komplikasyonlarını öngörmede faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelikle ilişkili plazma protein-A; fetal ağırlık; gebelik komplikasyonu

**ABSTRACT Objective:** The aim of this study was to assess the relationship between first-trimester maternal serum Pregnancy Associated Plasma Protein (PAPP-A) levels and birth weight and length, and to determine the efficacy of low PAPP-A levels in predicting the pregnancy complications. **Material and Methods:** Data including first trimester combined screening for Down's syndrome were collected retrospectively from hospital records. Pregnancy outcome was obtained either from hospital records or from patients themselves. SGA was defined as a birth weight lower than the 10<sup>th</sup> percentile, preterm delivery as delivery before 37 completed weeks and abortion as termination before 20 weeks. Pregnancy induced hypertension (PIH) was defined as increased blood pressure ( $>140/90$  mmHg) after 20 weeks of gestation. Preterm delivery, abortion, fetal demise and the presence of PIH are referred to as pregnancy complications. **Results:** One hundred thirty seven cases were included in the study. There was a significant positive correlation between PAPP-A and birth weight ( $r=0.265$ , %95 CI 0.098-0.45,  $p=0.0026$ ) and birth length at delivery ( $r=0.39$ , %95 CI 0.23-0.53,  $p<0.0001$ ). A PAPP-A level of  $<0.55$  MOM was the optimal cut-off value for the prediction of SGA babies (sensitivity 68.42% and specificity 65.77%). Various complications of pregnancy occurred in 22 of the cases. A PAPP-A level of  $<0.37$  MOM was the optimal cut-off value for the prediction of pregnancy complications (sensitivity 40.91%, and specificity 87.83%). **Conclusion:** Maternal serum PAPP-A levels are associated with birth weight and length. This biochemical marker appears to be a useful clinical predictor for pregnancy complications.

**Key Words:** Pregnancy-associated plasma protein-A; fetal weight; pregnancy complications

“Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A)” 1974 yılında gebe kadınların kanında yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve plasenta kaynaklı olduğu düşünülen dört proteinden biri olarak izole edildi.<sup>1</sup> Biyolojik fonksiyonu 25 yıldır bilinmemesine rağmen kendisine hamilelerde Down sendromu taramasında kullanım alanı buldu.<sup>2,3</sup> 1999 yılında İGF’ye bağımlı İGFBP-4 proteazının insan fibroblast kültür ortamından izole edildiği ve PAPP-A olarak tanımlandığı bildirildi.<sup>4</sup> Daha sonraları, PAPP-A’nın damar düz kasından, yumurtalıkta granülosa hücrelerinden, plasentada trofoblastlardan ve pek çok hücre tarafından sentezlenebildiği, yani yalnızca gebelikle ilişkili olmadığı anlaşıldı.<sup>5,6</sup> PAPP-A’nın kadınlarda ovumun folliküler gelişiminde, plasental büyüme ve fonksiyonlarda rol oynadığı bilinmektedir.

Plasental anormallikler fetal gelişimde değişikliklere yol açabilir. Absolut ve rölatif olarak plasental kitle kısmının değişimi, fetusa gelen substrat oranını etkileyebilmektedir. Anormal plasentasyon bulgusu olarak değerlendirilebilen ve ikinci trimesterde alfa fetoprotein ve hCG yükselmesi şeklinde tespit edilebilen durumlarda bu sebepten, gelişme geriliği riski yüksek olarak bulunabilir.<sup>7,8</sup> Plasenta yapısı veya bozulmuş plasental perfüzyonu, anomalisi olmayan fetusta “small for gestational age (SGA)”nın en sık nedenidir. Son dönemde yapılan çalışmaların sonucunda ilk trimesterde düşük PAPP-A değerinin gebelik komplikasyonları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>9,10</sup>

Bu çalışmada biz, ilk trimesterde bakılan PAPP-A değeri ile doğum ağırlığı ve boyu arasında bir ilişki olup olmadığını, var ise bu ilişkinin bize SGA tanısı ile doğacak bebekleri tespit etmede ne kadar yardımcı olacağını araştırdık. Ayrıca, düşük bulunan PAPP-A değerinin gebelik komplikasyonlarını öngörmedeki etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kadın Hastalıkları-Doğum Kliniğimizizin Perinatoloji Bölümüne Temmuz-Aralık 2006 tarihleri arasında ilk trimester Down sendromu tarama testi yaptırmak üzere başvuran gebelerin kayıtları retrospektif olarak tarandı. Gebelerin başvuru sırasındaki yaşla-

rı, gebelik haftaları ve ultrasonografi (USG) bulguları kaydedildi. Hastanemiz Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarınca immülitte analizatöründe kemiluminesans metodu ile DPC kitleri kullanılarak anne serumunda ölçülen PAPP-A değerleri, PRISCA paket yazılım programıyla Perinatoloji Polikliniğince doldurulan formdaki bilgileri kullanarak düzeltilmiş ortancanın katları Multiple of Median (MoM) değerlerine dönüştürülmektedir. Çalışmamızda kullanılan düzeltilmiş PAPP-A MoM değerleri Biyokimya Kliniğinin kayıtlarından elde edildi.

Gebelik prognozlarına doğumhane kayıtlarından veya gebelerin vermiş olduğu telefon numaralarından aranarak kendilerinden alınan bilgilerle ulaşıldı. Doğum sırasındaki gebelik haftaları, doğum günü ve ilk trimesterde USG ile belirlenmiş olan ölçümler esas alınarak hesaplandı.

Tamamlanmış 37. haftadan önce meydana gelmiş olan doğumlar erken doğum olarak nitelendirildi. Gebelik haftası 20 ve altında olan doğumlar ise abortus olarak tanımlandı. Yirminci gebelik haftasından sonra kan basıncının  $>140/90$  mmHg’nın üzerinde tespit edilmesi gebeliğe bağlı hipertansiyon olarak kabul edildi. Erken doğum, abortus, ölü doğum ve gebeliğe bağlı hipertansiyon mevcudiyeti kötü prognoz olarak belirlendi.

Doğum kilolarının gebelik haftasına göre bulunduğu persentiller belirlendi. Doğum sırasındaki kilo 10. persentilin altında olan bebekler SGA olarak nitelendirildi.

Elde edilen verilerin analizinde Windows için SPSS (15.0 versiyonu) paket programı kullanıldı. Anne kanında tespit edilmiş olan PAPP-A değerleri gebelik haftasına göre belirlenmiş olan MoM değerlerinin kötü prognostik faktörlerle ilişkisini belirlemek üzere ROC eğrileri çizildi. PAPP-A değeri ile doğum ağırlığı ve boyunu ilişkilendirmek üzere de Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. p değeri  $< 0.05$  ise anlamlı olarak kabul edildi.

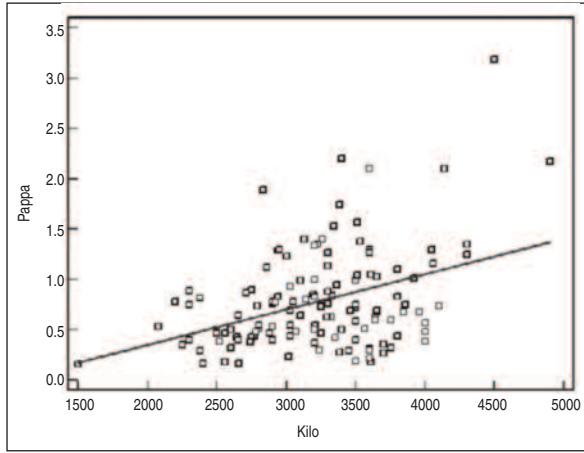
## BULGULAR

Sonucuna ulaşamayan (PAPP-A değeri veya gebelik prognozu) ve tıbbi tahliye ile sonuçlanan olgular çalışmadan çıkarıldı, çalışmaya 137 olgu dahil edildi. Olguların ortalama yaşı 27.6 (minimum 17,

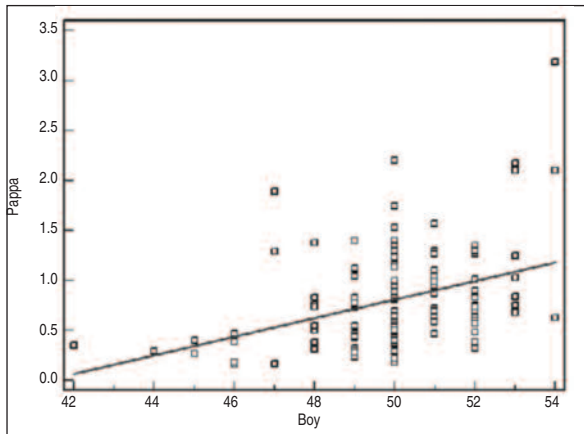
maksimum 42) idi, muayene sırasında ortalama gebelik haftası 12 hafta altı gün idi.

Doğum ağırlığı ve boyu PAPP-A'nın MoM cinsinden değeri ile orantılı olarak artmaktaydı (Şekil 1, 2). PAPP-A değeri ile doğum ağırlığı arasındaki korelasyon değeri  $r = 0.265$  idi (%95 CI 0.098-0.45,  $p = 0.0026$ ). PAPP-A değeri ile doğum sırasındaki boy arasındaki korelasyon değeri  $r = 0.39$  idi (%95 CI 0.23-0.53,  $p < 0.0001$ ). Doğum ağırlığı ve boyu ile PAPP-A değeri arasındaki ilişki Şekil 1 ve 2'de gösterildi.

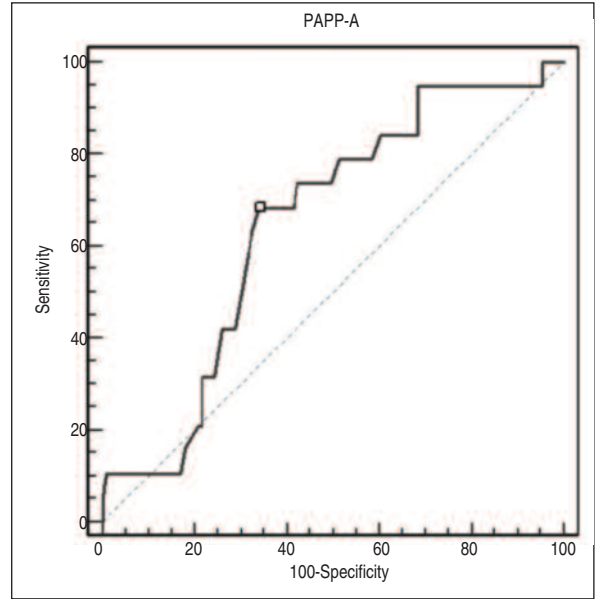
Doğum sırasındaki gebelik haftasına göre doğum ağırlığı 10. persentilin altında olan olgular belirlendi. SGA bebek ile PAPP-A değeri arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere ROC eğrisi çizildi (Şekil 3). Bu egride AUC değeri 0.647 olarak bulundu ( $P=0.02$ ).



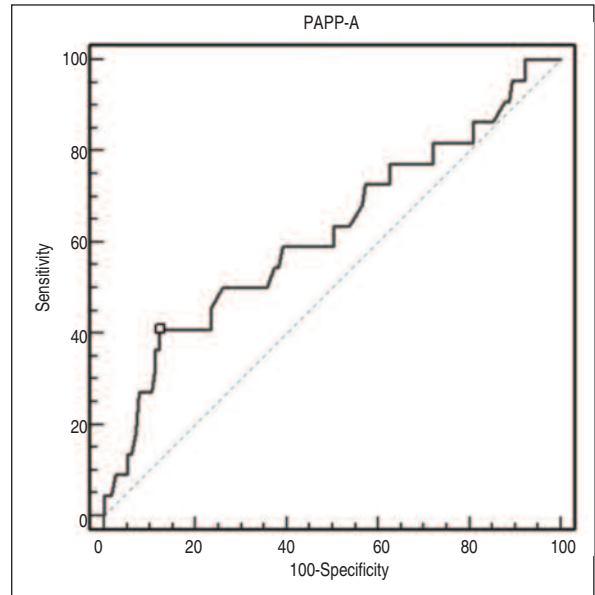
ŞEKİL 1: PAPP-A değeri (MoM) ile doğum kilolarının dağılımı.



ŞEKİL 2: PAPP-A (MoM) değeri ile doğum boylarının dağılımı.



ŞEKİL 3: PAPP-A değeri ile SGA bebeği ilişkilendiren ROC eğrisi.



ŞEKİL 4: PAPP-A ve gebelik komplikasyonlarını ilişkilendiren ROC eğrisi.

PAPP-A değeri  $< 0.55$  MOM sınır alındığında SGA gelişebilecek olan olgular, %68.42 duyarlılık ve %65.77 özgüllük ile belirlenebilmekteydi.

Çeşitli gebelik komplikasyonları (erken doğum 8 olgu, abortus veya fetal kayıplar yedi olgu, gebeliğe bağlı hipertansiyon yedi olgu) 22 olguda izlendi. PAPP-A değerinin komplikasyonlar ile ilişkisini belirlemek üzere ROC eğrisi oluşturuldu (Şekil 4).

Bu eğride AUC değeri 0.62 olarak bulundu ( $p=0.047$ ). PAPP-A değeri  $< 0.37$  MoM sınır olarak alındığında gebelik komplikasyonlarını %40.91 duyarlılık, %87.83 özgülük ile öngörülebileceği tespit edildi.

## TARTIŞMA

Fetusun gelişimi sırasında içinde bulunduğu ortam hayatta kalabilmesi ve uzun dönemde sağlığını koruyabilmesi için önem taşımaktadır. Fetusun normal gelişimi anne-plasenta ve fetusun uygun etkileşimi ile mümkün olmaktadır. Plasenta, anne ve fetus arasındaki madde alışverişini sağlarken, çeşitli büyüme faktörlerinin üretimini veya metabolize olmasını sağlayarak fetal gelişimi de yönlendirmektedir. Fetüsün çok büyük olması, doğumu zorlaştırarak anneyi riske atmaktadır. Aynı zamanda küçük olmak fetüs açısından risk teşkil eder. Fetal büyümeyi kontrol eden faktörlerin ortaya konması gelecekte küçük yenidoğanların bakımını kolaylaştırma yoluyla toplum sağlığını iyileştirebilir.

PAPP-A, gebelik sırasında maternal kana plasenta ve desidua tarafından üretilerek salgılanır.<sup>11</sup> Trofoblast kaynaklı bu proteinin ilk trimesterde üretimini etkileyen faktörler ayrıca araştırılmalıdır. PAPP-A, proteaz olması sebebi ile IGF<sup>1</sup>-4'ü parçalayarak lokal IGF miktarını artırarak büyümeyi teşvik etmektedir.<sup>12</sup> IGF'lerin trofoblast kültürlerinde glikoz ve aminoasit alımını kontrol ettikleri ve desiduanın trofoblastlar tarafından invazyonunun otkrin ve parakrin kontrolü sırasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>13,14</sup> Yapılan fare çalışmaları PAPP-A geninin bloke edilmesinin fetal gelişimin %40 azalması ile sonuçlandığını göstermiştir.<sup>15</sup>

Canani ve ark. ilk trimester PAPP-A değerleri ile doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmanın sonuçlarını yakın zamanda yayınladılar.<sup>16</sup> Normal kontrollerle karşılaştırıldığında SGA olan bebeklerde PAPP-A değeri anlamlı olarak düşük iken, LGA olanlarda anlamlı olarak yüksek idi. Doğum ağırlığı persentilleri ile PAPP-A değerleri arasında pozitif ilişki mevcuttu (Spearman korelasyon katsayısı 0.192,  $p < 0.001$ ). Biz de kendi çalışmamızda doğum ağırlığı ile PAPP-A değerini ilişkilendirdik. İstatistiksel değerlendirme sonucunda PAPP-A seviyesi ile doğum ağırlığı arasın-

daki korelasyon değeri anlamlı idi ( $r= 0.265$ , %95 CI 0.098-0.45,  $p= 0.0026$ ). Bizim sonuçlarımız da literatür ile uyumlu olarak doğum ağırlığının ilk trimester PAPP-A değeri ile arttığını göstermekteydi. Ayrıca doğum boyu ile PAPP-A değeri arasında da anlamlı bir korelasyon tespit ettik ( $r= 0.39$ , %95 CI 0.23-0.53,  $p < 0.0001$ ).

Yapılan bir çalışmada PAPP-A değeri 1. persentilin altında olan olgularda özellikle İUGR açısından yüksek derecede öngörü sağlanabileceği sonucuna varılmıştı.<sup>17</sup> Biz de doğum sırasındaki gebelik haftasında beklenene göre doğum ağırlığı 10. persentilin altında olan olguları PAPP-A değerleri ile ilişkilendirdik. İstatistiksel değerlendirme sonucunda  $< 0.55$  MoM değeri sınır alındığında SGA gelişebilecek olan olgular, %68.42 duyarlılık ve %65.77 özgülük ile belirlenebilmekteydi.

Intrauterin gelişme geriliği ve erken doğum, perinatal mortalite ve morbiditenin başlıca nedenleridir. Rutin antenatal bakımın başlıca amaçlarından biri, gebelik komplikasyonu gelişme riski taşıyan kadınları belirleyerek yakın takip planı oluşturmaktır. Geçmişte yapılan değerlendirmelerde, fetal büyümede izlenen değişkenliğin, başlıca antenatal bakımın verildiği gebeliğin ikinci yarısında oluştuğu savunulmaktaydı.<sup>18</sup> Daha sonra yapılan çalışmalarda ilk trimesterde beklenenden küçük olan embriyo ve fetusların, gelişme geriliği ve erken doğum gibi komplikasyonlara daha yatkın olduğu bildirildi.<sup>19</sup> Son dönemde yapılan çalışmaların sonucunda ise, erken gebelikte maternal kanda ölçülen trofoblast kaynaklı protein olan PAPP-A'nın kötü gebelik prognozunu öngörebileceği sonucuna varılmaktadır.<sup>9,10,20</sup> Smith ve ark. çalışmalarında 8-14. gebelik haftaları arasında yaptıkları PAPP-A ölçümleri sonucunda 5. persentilin altındaki değerlere sahip olan gebelerin, intrauterin gelişme geriliği, ileri ve orta derecede erken doğum, preeklampsi ve ölü doğum açısından artmış risk taşıdığını tespit ettiler. Bulgularına dayanarak ilk ve erken ikinci trimesterde trofoblastlarda bulunan IGF sisteminin kontrolünün gebeliğin prognozunu belirlemede anahtar rol oynayabileceğini öne sürdüler.

Krantz ve ark. da 8012 gebe üzerinde yaptıkları bir çalışma sonucunda, serbest  $\beta$ hCG, PAPP-A ve NT değerlerinin her birinin aşırı seviyelerinin

kötü gebelik prognozu ile ilişkili olabileceğini bildirdiler.<sup>16</sup> Biz ise çalışmamızda olgu sayımızın azlığı nedeni ile çeşitli komplikasyonların (erken doğum, abortus, ölü doğum, gebeliğe bağlı hipertansiyon) geliştiği olguları bir grupta topladık. PAPP-A değeri < 0.37 sınır olarak alındığında gebelik komplikasyonlarının %40.91 duyarlılık, %87.83 özgüllük ile öngörülebileceğini tespit ettik.

Fetal ve maternal kanda PAPP-A değerleri fetal kilo ve boy ile ilişkili görünmektedir. Bu ilişki-

nin araştırılması ve açıklanması bazı gebelik komplikasyonlarının da etijolojisini aydınlatılabilir. Daha büyük olgu serilerini içeren çok merkezli çalışmalar yapılarak elde edilecek sonuçlar antenatal takipte faydalı olacaktır.

### Teşekkür

*Dr. Zühal Sağlam'a (Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diabet Polikliniği) verilerin toplanması aşamasındaki yardımları nedeniyle teşekkür edilmiştir.*

## KAYNAKLAR

- Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:223-36.
- Diribaş K, Kaya C, Koç AF. [First Trimester Fetal Screening Tests] *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2002;12:186-93.
- Kavak ZN, İlhan AH, Pekin T, Gökaslan H, Uzuner A, Ukudeeva A. [How Effective is First Trimester Screening Program to Detect Chromosomal Abnormalities?] *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2003;13:113-6.
- Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG. 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* 1999;96:3149-53.
- Bayes-Genis A, Schwartz RS, Lewis DA, Overgaard MT, Christiansen M, Oxvig C. Insulin-like growth factor binding protein-4 protease produced by smooth muscle cells increases in the coronary artery after angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;21:335-41.
- Conover CA, Oxvig C, Overgaard MT, Christiansen M, Giudice LC. Evidence that the insulin-like growth factor binding protein-4 protease in human ovarian follicular fluid is pregnancy associated plasma protein-A. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4742-5.
- Wenstrom KD, Owen J, Boots LR, DuBard MB. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1038-41.
- Gonen R, Perez R, David M, Dar H, Merksamer R, Sharf M. The association between unexplained second trimester maternal serum Hcg elevation and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1992;80:80-3.
- Ong CY, Liao AW, Munim S, Spencer K, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000;107:1265-70.
- Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Cameron AD, Connor JM, et al. First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *JAMA* 2004;292:2249-54.
- Sun IY, Overgaard MT, Oxvig C, Giudice LC. Pregnancy-associated plasma protein A proteolytic activity is associated with the human placental trophoblast cell membrane. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5235-40.
- Giudice LC, Conover CA, Bale L, Faessen GH, Ilg K, Sun I. Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine regulation of IGF-II bioavailability in the placental bed during human implantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2359-66.
- Kniss DA, Shubert PJ, Zimmerman PD, Landon MB, Gabbe SG. Insulinlike growth factors. Their regulation of glucose and amino acid transport in placental trophoblasts isolated from first-trimester chorionic villi. *J Reprod Med* 1999;439:249-56.
- Irwin JC, Suen LF, Martina NA, Mark SP, Giudice LC. Role of the IGF system in trophoblast invasion and pre-eclampsia. *Hum Reprod* 1999;14:90-6.
- Conover CA, Bale LK, Overgaard MT, Johnstone EW, Laursen UH, Fuchtbauer EM. Metalloproteinase Pregnancy-Associated Plasma Protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development* 2003;131:1187-94.
- 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;89:174-8.
- Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1452-8.
- Gluckman PD, Liggins GC. Regulation of fetal growth. In: Beard RW, Nathanielsz PW, (eds). Vol. 6. *Fetal physiology and medicine: the basis of perinatology*. 2nd ed. rev. of Reproductive medicine. New York: Marcel Dekker, 1984. p.511-58.
- Smith GC, Smith MF, McNay MB, Fleming JE. First-trimester growth and the risk of low birth weight. *N Engl J Med* 1998;339:1817-22.
- 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;87:1762-7.