

İlk Trimester Maternal Serum PAPP-A Düzeylerinin Eylemde Fetal Distres Gelişimine Etkisi

Relation of First Trimester Maternal Serum PAPP-A and Intrapartum Fetal Distress

İbrahim KALE,^a
Ayla SARGIN ORUÇ,^b
Hacer Cavidan GÜLERMAN,^b
Beril HALİSDEMİR,^c
Özlem MORALOĞLU^b

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Tufanbeyli Devlet Hastanesi, Adana
^bKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
^cKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Solhan Devlet Hastanesi, Bingöl

Geliş Tarihi/Received: 22.08.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 25.04.2012

Bu çalışma, Türkiye Maternal Fetal Tıp & Perinatoloji Derneği 7. Ulusal Kongresi (26-29 Eylül 2010, İstanbul)'nde poster olarak tebliğ edilmiştir.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ayla SARGIN ORUÇ
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
aylasrgn@yahoo.com

ÖZET Amaç: Çalışmanın amacı, ilk trimester serum PAPP-A düzeyleri ile doğum eylemi sırasında fetal distres gelişimi ve sezaryen doğum oranı arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya, 1 Ocak 2007 ve 31 Aralık 2008 tarihleri arasında ilk trimester tarama testi yapılan, serum PAPP-A düzeyi 0,5 MoM ve altında olan 1601'si çalışma grubunu, PAPP-A düzeyi 0,5 MoM ve üzerinde olan 1732'si ise kontrol grubunu oluşturan 3333 hasta dâhil edilmiştir. Serum biyokimyasal belirteçlerinin ölçümü için "solid phase, enzyme-labelled chemiluminescent immunometric assay" tekniği kullanılmıştır. Gebelik sonuçları incelenerek, ilk trimester biyokimyasal taramasının bir bileşeni olan PAPP-A düzeyinin eylemde fetal distres gelişimi ile ilişkisi araştırıldı. **Bulgular:** Gruplar arasında vücut ağırlığı ve yaş açısından anlamlı bir fark bulunmazken, sigara içme öyküsü, gravida ve fetal ağırlık iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulundu (sırasıyla p=0,028, p=0,008 ve p<0,001). PAPP-A düzeyi $\leq 0,5$ MoM olan 1601 hastadan 116 (%7,24)'sında intrapartum fetal distres gelişerek sezaryen doğum gerçekleşirken, kontrol grubunu oluşturan 1732 hastadan 103 (%5,94)'ünde intrapartum fetal distres gelişmiştir. Bu oran PAPP-A $\leq 0,5$ MoM olan hastalarda daha yüksek görünse de istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir [OR: 1,235; güven aralığı (GA): 0,939-1,626, p=0,131]. **Sonuç:** Doğum sürecinde fetal distres gelişimi üzerine PAPP-A $\leq 0,5$ MoM olmasının etkisi incelendiğinde; çalışma grubunda intrapartum fetal distres nedeni ile sezaryen doğum oranı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu, ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Anahtar Kelimeler: Fetal sıkıntı; gebelik ilişkili plazma proteini A; sezaryen

ABSTRACT Objective: To evaluate whether low levels of first trimester PAPP-A are related to increased rate of fetal distress during labor and cesarean section delivery. **Material and Methods:** Between 01 January 2007 and 31 December 2008, 3333 patients admitted for first trimester screening to Perinatology Department were recruited in this study. Solid phase chemiluminescent immunometric assay technique. The number of patients who had a PAPP-A below 0.5 MoM was 1601 while the remaining 1732 had a PAPP-A level above this cut off. Pregnancy outcomes of the two groups were evaluated for intrapartum fetal distress and need for cesarean delivery. **Results:** Age and weight of the patients in both groups were similar. However, smoking was more frequent in the control group (p=0.014). Gravida was higher and fetal birth weight was lower in the study group (p=0.008 and p<0.001 respectively). Among the patients with PAPP-A level<0.5 MoM 116 (7.24%) out of 1601 developed intrapartum fetal distress and cesarean delivery was executed while 103 (5.94%) out of 1732 patients with a PAPP-A level>0.5 MoM underwent cesarean delivery due to intrapartum fetal distress. But the difference between the groups was not statistically significant [OR: 1.235; confidence interval (CI): 0.939-1.626, p=0.131]. **Conclusion:** Although it was not statistically significant, the rate of cesarean delivery due to intrapartum fetal distress was higher in the group with PAPP-A<5 MoM.

Key Words: Fetal distress; pregnancy-associated plasma protein-A; cesarean section

Gebelik ilişkili plazma proteini-A [pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A)] ilk defa 1974 yılında gebe kadınların serumunda yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve plasenta kaynaklı olduğu düşünülen dört proteinden biri olarak izole edildi.¹ Biyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmeyen bu hormon 25 yıl boyunca gebelerde Down sendromu taramasında kullanım alanı buldu.

Gebe kadınların serumundan, 1974 yılında izole edildikten sonra, 1999 yılında insan fibroblast kültür ortamında PAPP-A'nın insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) bağımlı IGF bağlayıcı protein-4 (IGFBP-4) spesifik proteaz olduğu ve IGF-1 ve 2 ile ilgili bir çok fizyopatolojik olayla ilişkili olduğu tespit edildi.² Daha sonra yapılan çalışmalarda ise protein yapısı bakımından PAPP-A'ya benzeyen ve aynı ailenin bir üyesi olan PAPP-A2'nin de IGFBP-5 spesifik proteaz olduğu tespit edildi.³

IGF bağımlı IGFBP-4 proteazı olan PAPP-A'nın sadece gebe kadınlardaki plasental gelişimde değil, gebe olmayan bireylerde kemik gelişimi ve yeniden yapılandırılmasında, yara iyileşmesinde, damar duvarında aterosklerotik plak oluşumu gibi birçok fizyolojik ve patolojik süreçle de ilişkili olduğu gösterilmiştir.²

Gebelikte PAPP-A'nın plazma konsantrasyonu gebe olmayan kadınlardaki plazma konsantrasyonunun yaklaşık 150 katı kadardır. Tekil gebeliklerde PAPP-A implantasyondan sonraki 28. günde maternal kanda tespit edilebilir. Maternal serum PAPP-A düzeyinin ilk trimesterde ikiye katlanma zamanı (doubling-time) 3-4 gündür ve PAPP-A konsantrasyonu doğuma kadar gebelik haftası ile beraber artmaya devam eder. Üçüncü trimesterin sonunda PAPP-A, maternal serumdaki maksimum düzeyine ulaşır.⁴⁻⁶

Westergaard ve ark.nın yapmış oldukları bir çalışmada, PAPP-A'nın maternal serum konsantrasyonu ile anne kilosu, plasental ağırlık, fetal cinsiyet ve gravida arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulmuşlardır. Maternal kilo ve serum PAPP-A arasındaki negatif ilişki; kilolu kadınların, normal ki-

loya sahip olan kadınlara göre daha fazla plazma hacmine sahip olması ile ilişkilendirilmiştir. Gravidanın PAPP-A düzeyi üzerindeki etkisi net olarak anlaşılmamış olsa da; PAPP-A düzeyi, multipar kadınlara göre primigravid gebelerde daha yüksektir. Plasenta ağırlığı ve PAPP-A düzeyi arasındaki pozitif korelasyon ise trofoblast kütlesi ile ilişkilendirilmiştir.⁷

İlk trimesterdeki maternal serum PAPP-A düzeyleri ile bebek doğum kilosu arasında pozitif ilişki olduğu ve ilk trimesterde düşük maternal serum PAPP-A düzeyine sahip olan gebelerin düşük doğum ağırlıklı fetüslere sahip olabilecekleri gösterilmiştir.⁸

Son yıllarda literatürde, ikili tarama testinin bir bileşeni olan PAPP-A'nın maternal serum düzeyleri ile gebelikte preeklampsi, intrauterin büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, oligohidroamniyos, spontan abort, plasenta dekolmanı ve intrauterin fetal ölüm arasındaki ilişkiyi araştıran birçok yayın mevcuttur.⁹⁻¹⁵

Ucella ve ark.nın 2009 yılında yayınlanan bir çalışmasında ise ilk trimester taramasında düşük PAPP-A düzeylerine sahip olan gebelerin doğum sırasında fetal distrese bağlı olarak artmış sezaryen ile doğum oranı bildirilmiştir.¹⁶

Bu çalışmanın amacı, ilk trimester serum PAPP-A düzeyleri ile doğum eylemi sırasında fetal distres gelişimi ve buna bağlı acil sezaryen doğum oranı arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır. Literatürde konu ile ilgili Ucella ve ark.nın çalışması dışında bir bilgiye rastlanamamıştır. Bu çalışmada; PAPP-A düzeyleri düşük olan hastalarda intrapartum distrese bağlı sezaryen doğum oranları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ucella ve ark.nın çalışmasında, umbilikal arter pH'ı da çalışılmış ve PAPP-A düşük olan hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur.¹⁶

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamıza 1 Ocak 2007 ve 31 Aralık 2008 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitimi ve Araştırma Hastanesi antenatal polikliniğine

ilk trimesterde başvuran; ikili tarama testi ve sonrasında diğer gebelik tetkik ve takiplerini hastanemizde yaptırıp doğumunu hastanemizde gerçekleştiren spontan tekil gebelik ve ovulasyon indüksiyonu+IUI veya IVF tekil gebelikleri olan gebeler dâhil edildi. Çalışma Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Hastanemizin Merkez İmmünoassay 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 ortalamasının katları [multiples of median (MoM)] olarak değeri 0,5 MoM ve altında idi.

Aynı tarihler arasında, ilk trimesterde ikili tarama testinde PAPP-A MoM değeri 0,5 MoM'un üzerinde olan 11 487 gebe mevcuttu. Çalışmamızın kontrol grubunu; 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 yaklaşık %30'luk örnekleme oranıyla olarak seçtiğimiz 3338 gebe oluşturmaktaydı. (Kontrol grubundaki olguların her birine birer denek numarası verilerek bilgisayar ortamında bir algoritma kullanılarak seçim yapılmıştır.)

Retrospektif olarak hasta dosyalarının incelenmesi sonucunda gebelik takip veya doğumunu başka merkezde gerçekleştiren hastalar çalışma dışında bırakıldılar. Gebelik sonuçlarını etkileyebileceğinden, pregestasyonel sistemik hastalığı nedeni ile ilaç kullanan veya gebelik sırasında ilaç kullanmayı gerektirecek sistemik hastalık tanısı alan (guatr, pregestasyonel HT ve DM, astım, epilepsi, ailesel akdeniz ateşi, sistemik lupus eritematozis, Behçet hastalığı, nefrotik sendrom, romatoid artrit, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, osteogenezis imperfekta, ankilozan spondilit, multipl skleroz, trombofili ve nedeni açıklanamayan trombositoz) gebeler de çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca gebeliğin seyri esnasında herhangi bir obstetrik komplikasyon ortaya çıkan [intrauterin gelişme geriliği

(IUGG), preterm eylem veya doğum, preeklampsi, plasenta dekolmanı gibi] hastalar da çalışma dışında tutulmuştur. Servikal yetmezlik nedeniyle serklaj uygulanan gebeler, fetal anomaliler ve tıbbi tahliyeler de çalışmaya alınmamıştır.

Böylece çalışmamız, çalışma grubundaki 1601 gebe ve kontrol grubundaki 1732 gebe olmak üzere toplam 3333 gebe olacak şekilde tasarlandı.

Bu 3333 gebenin hepsi hastanemize ilk trimesterde başvurmuş olup, tüm gebelik takiplerini ve doğumlarını hastanemizde yapmışlardır. Bu gebelere 11 hafta ile 13⁺⁶ hafta arasında ikili tarama testi yapılmıştır. Gebeler önce ultrasonografik muayene ile değerlendirilmiş ve gebelikleri tekiz olarak teyit edildikten sonra fetüsün baş-popo mesafesi uzunluğu ve nukal translusensi (NT) ölçümü yapılmıştır. Ultrasonografi ölçümleri Antenatal Poliklinikte görevli kadın hastalıkları ve doğum uzmanları tarafından yapılmıştır. Elde edilen değerler hastanemizin ikili tarama testi matbu formuna kaydedilerek aynı gün gebelerin venöz kan örneği alınmıştır. Ultrasonografik işlemi ardından hemolizli ve lipemik olmayan serum örneklerinden PAPP-A ve serbest β human koryonik gonadotropin (β -hCG) ölçümü yapılmıştır. Serum biyokimyasal belirteçlerin ölçümü için IMMULITE 2000 (İngiltere, CDC code 10418) 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 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 eşik alınarak, hastalara yüksek risk grubunda olup olmadıklarına göre bilgi ve gerekli danışmanlık verilmiştir.

Tüm doğumlar aynı ekip tarafından takip edildi ve fetal kalp atım traselerinde geç deselerasyonların izlenmesi fetal distres olarak değerlendirildi.

Maternal kilo ile PAPP-A düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu için ve sigara içen gebelerin serum PAPP-A düzeyleri içmeyen gebelere göre yaklaşık %15 daha az olduğu için, biz de kendi çalışmamızda; maternal kilo ve sigara alışkanlığına göre düzeltilmiş (corrected) MoM değerlerinden 0,5 MoM'u sınır değer (cut-off) olarak kabul ettik.¹⁷

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma olarak nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Ortalamalar yönünden gruplar arasındaki farkın önemliliği Student's t testi ile incelenirken nominal değişkenler Pearson'un ki-kare testi ile değerlendirildi. Gravida, fetal cinsiyet ve fetal ağırlığa göre düzeltme yapıldığında düşük PAPP-A değerinin fetal distrese bağlı sezaryen ile doğuma istatistiksel olarak anlamlı etkisinin olup olmadığı Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon analiziyle araştırıldı. Her bir değişkene ait odds oranı (OR) ve %95 güven aralıkları (GA) hesaplandı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunda 1601 ve kontrol grubunda 1732 olmak üzere toplam 3333 hasta değerlendirildi. İki grup vücut ağırlığı, yaş, sigara kullanımını, gravida ve fetal ağırlık açısından karşılaştırıldı. Kontrol ve çalışma gruplarının vücut ağırlığı ortalamalarında,

istatistiksel olarak fark yoktu (sırası ile $62,1 \pm 5,1$ kg, $62,5 \pm 11,1$ kg, $p=0,229$). Çalışma grubunun yaş ortalaması $26,9 \pm 5,2$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $26,5 \pm 5,1$ olarak saptandı ($p=0,025$) Kontrol grubuna göre, çalışma grubunun sigara içme öyküsü oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,028$). Gravida hasta grubunda daha yüksek ($p=0,008$) bulunurken, fetal ağırlık ise kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek olarak izlendi ($p < 0,001$). Çalışma grubundaki 1601 ve kontrol grubundaki 1732 gebenin yaş, vücut ağırlığı, gravida, fetal ağırlık ve sigara içme durumları Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubundan gebelik komplikasyonları gelişen olgular ekarte edildikten sonra, komplikasyon gelişmeyen gebelerin doğum sürecinde fetal distrese bağlı olarak sezaryen doğum üzerine PAPP-A $\leq 0,5$ MoM olması etkisi incelendiğinde; kontrol grubuna göre çalışma grubunda fetal distres nedeni ile sezaryen doğum gerçekleşme oranı daha yüksek olmasına karşın bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi (Bu değerlendirme yapılırken acil müdahale gerektirecek kordon prolapsusu ve vasa previa gibi kord patolojisi olan olgular hem çalışma hem de kontrol grubundan ekarte edilmiştir) (OR: 1,235; %95 GA: 0,939-1,626, $p=0,131$). Fetal distrese bağlı sezaryen ile doğum ve PAPP-A düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 2'de gösterilmiştir. Fetal cinsiyet, fetal ağırlık ve gravidaya göre düzeltme yapıldığında, PAPP-A $\leq 0,5$ MoM olmasının fetal distrese bağlı sezaryen ile doğum oranını istatistiksel anlamlı olarak etkilemediği görülmüştür ($p=0,335$). Fetal ağırlık, fetal cinsiyet ve gravidaya göre düzeltme yapıldığında PAPP-A $\leq 0,5$ MoM olmasının fetal distrese bağlı sezaryen ile doğuma etkisi Tablo 3'te gösterilmiştir.

TABLO 1: Kontrol ve çalışma gruplarının yaş, vücut ağırlığı, gravida, sigara öyküsü ve fetal ağırlık yönünden dağılımları.

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=1732)	Çalışma Grubu (n=1601)	p
Yaş	26,4±5,1	26,7±5,1	0,084
Vücut Ağırlığı	61,9±11,2	62,2±10,8	0,429
Gravida	2,0±1,2	2,1±1,21	0,008
Sigara Öyküsü	171 (%9,9)	201 (%12,6)	0,014
Fetal Ağırlık	3362,8±426,3	3261,9±430,0	<0,001

TABLO 2: Fetal distrese bağlı sezaryen ile doğum ve PAPP-A $\leq 0,5$ MoM arasındaki ilişki.

Gruplar	Fetal Distrese bağlı C/S Yok (n=3114)	Fetal Distrese bağlı C/S Var (n=219)	p değeri	Odds Oranı (%95 GA)
Kontrol Grubu	1629 (%52,3)	103 (%47,0)	-	1,000 ^a
Çalışma Grubu	1485 (%47,7)	116 (%53,0)	0,131	1,235 (0,939-1,626)

C/S: Seksiyo sezaryen; GA: Güven Aralığı.

^a:Referans Kategorisi.

TARTIŞMA

PAPP-A plasental doku tarafından üretilmektedir ve IGFBP-4 için proteaz fonksiyonu görmektedir.^{2,18} Düşük PAPP-A düzeyleri IGF'nin bağlayıcı protein tarafından daha yüksek oranda yakalanmasına ve fetal büyümenin geri kalmasına sebep olmaktadır. Ancak, IGF yalnızca fetal büyümede değil desiduanın trofoblastik invazyonunun otokrin ve parakrin regülasyonunda da önemli bir role sahiptir. Bu sebeplerle, düşük PAPP-A düzeyleri bozulmuş plasental fonksiyon açısından önemli bir belirteç olarak kabul edilmektedir.

Nitekim son zamanlarda yapılan birçok çalışmanın sonucunda; erken gebelik döneminde maternal kanda ölçülen PAPP-A düzeyi ile başta intrauterin gelişme geriliği olmak üzere bir çok gebelik komplikasyonu arasında ilişki olduğu ortaya çıkmıştır. Westergaard ve ark.nın yapmış oldukları bir çalışmada, PAPP-A'nın maternal serum konsantrasyonu ile anne kilosu, plasental ağırlık, fetal cinsiyet ve gravida arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulmuşlardır. Maternal kilo ve serum PAPP-A arasındaki negatif ilişki; kilolu kadınların, normal kiloya sahip olan kadınlara göre daha fazla plazma hacmine sahip olması ile ilişkilendirilmiştir. Gravidanın PAPP-A düzeyi üzerindeki etkisi net olarak anlaşılmamış olsada; PAPP-A düzeyi, multipar kadınlara göre primigravid gebelerde daha yüksektir. Plasenta ağırlığı ve PAPP-A düzeyi arasındaki pozitif kolerasyon ise trofoblast kütlesi ile ilişkilendirilmiştir.⁷

İlk trimesterdeki maternal serum PAPP-A düzeyleri ile bebek doğum kilosu arasında pozitif ilişki olduğu ve ilk trimesterde düşük maternal serum PAPP-A düzeyine sahip olan gebelerin düşük doğum ağırlıklı fetüslere sahip olabilecekleri gösterilmiştir.⁸ Son yıllarda literatürde, ikili tarama testinin bir bileşeni olan PAPP-A'nın maternal

TABLO 3: Gravida, fetal cinsiyet ve fetal ağırlığa göre düzeltme yapıldığında PAPP-A $\leq 0,5$ MoM olmasının fetal distrese bağlı sezaryen ile doğuma etkisi.

Değişkenler	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı	p-değeri
PAPP-A $\leq 0,5$ mom	1,1729	0,8879-1,5494	0,261
Gravida	0,8028	0,6975-0,9239	0,002
Erkek Bebek	1,2205	0,9208-1,6178	0,166
Fetal Ağırlık	0,9993	0,9989-0,9996	<0,001

serum düzeyleri ile gebelikte preeklampsi, intrauterin büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, oligohidroamnios, spontan abort, plasenta dekolmanı ve intrauterin fetal ölüm arasındaki ilişkiyi araştıran birçok yayın mevcuttur.⁹⁻¹⁵

İlk trimester tarama testi belirteçleri ve gebelik komplikasyonları ile ilgili olarak literatürde farklı PAPP-A MoM değerleri, sınır değer olarak alınmıştır. PAPP-A için eşik değerin 0,2 MoM, 0,3 MoM, 0,4 MoM, 0,5 MoM olarak alınan çalışmalar mevcuttur.¹⁰⁻¹³ PAPP-A düzeyi ve intrapartum fetal distrese bağlı sezaryen oranının araştırıldığı bir çalışmada da 0.52 MoM eşik değer olarak kabul edilmiştir.¹⁷ Maternal kilo ile PAPP-A düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğu ve sigara içen gebelerde serum PAPP-A düzeyleri içmeyen gebelere göre yaklaşık %15 daha az olduğu için, biz kendi çalışmamızda; maternal kilo ve sigara alışkanlığına göre düzeltilmiş (corrected) MoM değerlerinden 0,5 MoM'u sınır değer olarak kabul ettik.¹⁸

Ancak plasental fonksiyonun bozulması gebeliğin seyrinde obstetrik komplikasyonların oluşmasının yanı sıra, fetal fonksiyonel rezervin azalmasından dolayı eylem sırasında akut fetal distres ve anormal fetal kalp atım traseleri nedeniyle daha sık sezaryen doğum ihtiyacına sebebiyet verebilir. Literatürde bu konuyla ilgili olarak yalnızca

Uccella ve ark.nın 2009 yılında yayınlanan çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmada; ilk trimester taramasında düşük PAPP-A düzeylerine sahip olan gebelerin doğum sırasında fetal distrese bağlı olarak artmış sezaryen ile doğum oranı bildirilmiştir. PAPP-A düzeyleri düşük olan 152 hasta normal olan 855 hasta ile karşılaştırılmış ve PAPP-A düşük olan grupta intrapartum fetal distres nedeniyle sezaryen doğum oranı anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca, fetal distres nedeniyle sezaryen doğum gerçekleştirilen bebeklerin umbilikal pH'ları incelenmiş ve PAPP-A'sı düşük olan grupta pH anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Vajinal doğum yapan hastalarda ise umbilikal pH ile PAPP-A arasında bu ilişki gösterilememiştir.¹⁶

Bizim çalışmamızda; eylemde fetal distres nedeniyle acil sezaryen doğum, PAPP-A düzeyi 0,5 MoM'un altında olan 1601 hastanın 116 (%7,2)'sında gerçekleştirilirken kontrol grubunu oluşturan 1732 hastanın 103 (%5,94)'ünde bu ihtiyaç ortaya çıkmıştır. Bu oran PAPP-A değeri 0,5 MoM'un altındaki grupta daha yüksek görünmekle birlikte istatistiksel olarak fark gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda umbilikal pH çalışılmamış olması zayıf tarafını oluşturmakla birlikte tüm hastaların obstetrik yönetimi aynı ekip tarafından

kliniğimizin protokoluna uygun olarak gerçekleştirilmiş ve sezaryen kararı yine aynı ekip tarafından kliniğimizin kriterleri doğrultusunda alınmıştır. Obstetrik yönetimde intrapartum fetal distresin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan araçlardan birisi elektronik fetal monitörizasyon olsa da sezaryen kararı alınırken fetal kalp atım trasesinin kullanılması da tartışmaya açık bir noktadır çünkü kardiyotokografi fetal asideminin değerlendirilmesinde her zaman başarılı olamamaktadır. Literatürde yüksek yalancı pozitiflik oranları bildirilmektedir.¹⁹ Umbilikal pH bakılmamış olması çalışmamızın zayıf yönüdür.

Günümüzde; birinci trimester tarama testi oldukça yaygın olarak yapılmaktadır. PAPP-A'nın plasental fonksiyon üzerinde gerek gebeliğin seyri sırasında gerekse eylem sürecinde önemli bir etkisi olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur. Geniş sayılı, prospektif çalışmalar, ilk trimesterde ölçülen PAPP-A ile doğum eylemi sürecinde fetal distres gelişmesi ve fetal asidemi arasındaki ilişkinin ortaya konması için faydalı olacaktır. Elde edilen bilgiler, erken dönemde aile bilgilendirilerek bu hasta grubunun obstetrik takibi ve doğum eyleminin izleniminin daha etkin bir şekilde planlanmasına olanak verecektir.

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(2):223-36.
- 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.
- Overgaard MT, Boldt HB, Laursen LS, Sottrup-Jensen L, Conover CA, Oxvig C. Pregnancy-associated plasma protein-A2 (PAPP-A2), a novel insulin-like growth factor-binding protein-5 proteinase. *J Biol Chem* 2001;276(24):21849-53.
- Fialova L, Malbohan IM. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects. *Bratisl Lek Listy* 2002; 103(6):194-205.
- Bischof P, Amandruz M, Weil-Franck C, Baeriswyl JP, Weil A, Hermann WL, et al. The disappearance rate of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) after the end of normal and abnormal pregnancies. *Arch Gynecol* 1984;236(2):93-8.
- Fialová L, Matous-Malbohan I, Mikulíková L, Benesová O, Krofta L, Zwinger A. [PAPP-A in the first trimester of pregnancy]. *Ceska Gynecol* 2001;66(4):280-5.
- Westergaard JG, Teisner B, Grudzinskas JG. Serum PAPP-A in normal pregnancy: relationship to fetal and maternal characteristics. *Arch Gynecol* 1983;233(3):211-5.
- Pedersen JF, Sørensen S, Ruge S. Human placental lactogen and pregnancy-associated plasma protein A in first trimester and subsequent fetal growth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74(7):505-8.
- 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.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002;109(6):667-76.
18. Cowans NJ, Spencer K. First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. *Prenat Diagn* 2007;27(3):264-71.
19. MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ* 1999;319(7216): 1054-9.