

T.C  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**İLK TRİMESTER TARAMASININ GEBELİK  
KOMPLİKASYONLARI İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. GÜL NİHAL KOYU TOKGÖZ**

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Serkan Güçlü

**İZMİR-2009**

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İçindekiler	I
Tablo Listesi	III
Şekil Listesi	IV
Kısaltmalar	V
Önsöz	VI
Özet	1
Summary	2
1. Giriş ve Amaç	3
2. Genel Bilgiler	5
2.1. Prenatal tanıda tarama testleri	5
2.2. İlk trimester taraması	5
2.2.1. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)	6
2.2.2. $\beta$ -hCG	8
2.2.3. Nukal translusensi (NT)	9
2.3. Etiyopatogenez	11
2.4. İlk trimester biyokimyasal markerlar ile gebelik komplikasyonlarının ilişkisi	12
3. Gereç ve Yöntem	15
3.1. Araştırma türü	15
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	15
3.3. Ölçme, değerlendirme yöntemleri	15
3.4. Veri toplama ve İstatistiksel analiz	19
4. Bulgular	20
4.1. Demografik veriler	20
4.2. Gebelik komplikasyonlarının sıklığı	22
4.3. PAPP-A, $\beta$ -hCG ve NT'nin gebelik komplikasyonları ile ilişkisi	22
4.3.1. Gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı (SGA) (<5p) ile ilişkisi	23
4.3.2. Gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı (SGA) (<10p) ile ilişkisi	25

4.3.3. Preeklampsi ile ilişkisi	27
4.3.4. Oligohidroamnios ile ilişkisi	28
4.3.5. Spontan abortus ile ilişkisi	31
4.3.6. GDM ile ilişkisi	33
5. Tartışma	35
6. Kaynaklar	40

## TABLO LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
Tablo 1: Maternal serum PAPP-A, serbest $\beta$ -hCG düzeyleri ile NT ölçüm persentilleri	<b>19</b>
Tablo 2: Demografik özellikler	<b>20</b>
Tablo 3: Özgeçmiş bilgileri	<b>21</b>
Tablo 4: Doğum bilgileri	<b>21</b>
Tablo 5: Gebelik komplikasyonlarının sıklığı	<b>22</b>
Tablo 6: Maternal serum PAPP-A, $\beta$ -hCG ve NT'nin SGA (<5p) ile ilişkisi	<b>23</b>
Tablo 7: SGA (<5p) için anlamlı fark çıkan kriterlerin duyarlılık, özgünlük, negatif öngörü, pozitif öngörü değerleri	<b>24</b>
Tablo 8: Maternal serum PAPP-A, $\beta$ -hCG ve NT'nin SGA (<10p) ile ilişkisi	<b>25</b>
Tablo 9: SGA (<10p) için anlamlı fark çıkan kriterlerin duyarlılık, özgünlük, negatif öngörü, pozitif öngörü değerleri	<b>26</b>
Tablo 10: Maternal serum PAPP-A, $\beta$ -hCG ve NT'nin preeklampsi ile ilişkisi	<b>27</b>
Tablo 11: Preeklampsi için anlamlı fark çıkan kriterlerin duyarlılık, özgünlük, negatif öngörü, pozitif öngörü değerleri	<b>28</b>
Tablo 12: Maternal serum PAPP-A, $\beta$ -hCG ve NT'nin oligohidroamnios ile ilişkisi	<b>29</b>
Tablo 13: Oligohidroamnios için anlamlı fark çıkan kriterlerin duyarlılık, özgünlük, negatif öngörü, pozitif öngörü değerleri	<b>29</b>
Tablo 14: Maternal serum PAPP-A, $\beta$ -hCG ve NT'nin spontan abortus ile ilişkisi	<b>32</b>
Tablo 15: Spontan abortus için anlamlı fark çıkan kriterlerin duyarlılık, özgünlük, negatif öngörü, pozitif öngörü değerleri	<b>32</b>
Tablo 16: Maternal serum PAPP-A, $\beta$ -hCG ve NT'nin gestasyonel diabetes mellitus ile ilişkisi	<b>34</b>
Tablo 17: GDM için anlamlı fark çıkan kriterlerin duyarlılık, özgünlük, negatif öngörü, pozitif öngörü değerleri	<b>34</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

	<b>Sayfa</b>
Şekil 1: Serum PAPP-A'nın gebelik süresindeki kan düzeyleri	<b>7</b>
Şekil 2: Serum $\beta$ -hCG'nin gebelik süresindeki kan düzeyleri	<b>9</b>
Şekil 3: NT ölçüm tekniği	<b>11</b>
Şekil 4: Gestasyonal haftaya göre fetal ağırlık persentilleri	<b>18</b>
Şekil 5: SGA (<5p) gebeliklerin öngörüsünde serum PAPP-A düzeyi ROC eğrisi	<b>24</b>
Şekil 6: SGA (<10p) gebeliklerin öngörüsünde serum PAPP-A düzeyi ROC eğrisi	<b>26</b>
Şekil 7: Oligohidroamnios gelişen gebeliklerin öngörüsünde NT ölçümü ROC eğrisi	<b>30</b>
Şekil 8: Oligohidroamnios gelişen gebeliklerin öngörüsünde serum PAPP-A düzeyi ROC eğrisi	<b>31</b>
Şekil 9: Spontan abortus gelişen gebeliklerin öngörüsünde serum PAPP-A düzeyi ROC eğrisi	<b>33</b>

## KISALTMALAR

<b>PAPP-A</b>	Pregnancy associated plasma protein A
<b><math>\beta</math>-hCG</b>	Beta human chorionic gonadotrophin
<b>NT</b>	Nukal translusensi
<b>GDM</b>	Gestasyonel diabetes mellitus
<b>AFP</b>	Alfa fetoprotein
<b>MoM</b>	Multiple of median
<b>E3</b>	Estriol
<b>IGF</b>	İnsulin-like growth factor
<b>IGFBP</b>	İnsulin-like growth factor binding protein
<b>CRL</b>	Fetal crown rump length
<b>IUGR</b>	İntrauterin gelişme kısıtlılığı
<b>PROM</b>	Prematür membran rüptürü
<b>PrePROM</b>	Preterm-prematür membran rüptürü
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>SGA</b>	Small for gestational age
<b>GIH</b>	Gebeliğin indüklediği hipertansiyon
<b>hPL</b>	Human plasental laktojen
<b>IVF</b>	İn vitro fertilizasyon
<b>FMF</b>	Fetal Medicine Foundation

## ÖNSÖZ

*Kadın hastalıkları ve Doğum alanındaki uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimleri ile bu uzmanlık alanını sevmemde ve yetişmemde katkıda bulunan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri, sayın hocalarım; Prof. Dr. Oktay ERTEN, Prof. Dr. Ata ÖNVURAL, Prof. Dr. Berrin ACAR, Prof. Dr. Namık DEMİR, Prof. Dr. Turhan USLU, Prof. Dr. Bülent GÜLEKLİ, Prof. Dr. Cemal POSACI, Prof. Dr. Yakup ERATA, Prof. Dr. Murat CELİLOĞLU, Doç. Dr. Uğur SAYGILI, Doç. Dr. Sabahattin ALTUNYURT, Doç. Dr. Serkan GÜÇLÜ, Doç. Dr. Erbil DOĞAN, Uzm. Dr. Bahadır SAATLI, Uzm. Dr. Emre OKYAY ve beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.*

*Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı sayın hocam Doç. Dr. Serkan GÜÇLÜ'ye, eşim Uzm. Dr. Yavuz TOKGÖZ'e ve Endokrinoloji Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.*

*Son olarak ise bugünlere gelmemde emeği geçen başta ailem olmak üzere herkese sevgi ve saygılarımı sunarım.*

*Dr. Gül Nihal KOYU TOKGÖZ*

## ÖZET

**Amaç:** İlk trimester maternal serum PAPP-A, serbest  $\beta$ -hCG düzeyleri ve NT ölçümlerinin gebelik komplikasyonları (spontan abortus, erken membran rüptürü, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, preeklampsi, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, gestasyonel diyabet, fetal ölüm, oligohidramnios, polihidramnios) ile ilişkisini araştırmak

**Gereç ve yöntem:** Ocak 2006-ağustos 2008 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetri Polikliniğine 10-14. haftalar arası başvurarak ilk trimester taraması yapılan, hastanemizde takipli ve doğumunu hastanemizde gerçekleştiren 1552 tekiz gebelik incelendi. Maternal serum PAPP-A, serbest  $\beta$ -hCG düzeyleri ve NT ölçümleri; spontan abortus, erken membran rüptürü, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, preeklampsi, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, gestasyonel diyabet, fetal ölüm, oligohidramnios, polihidramnios gelişen gebelikler ile komplikasyon saptanmayan gebeliklerde karşılaştırıldı.

**Sonuçlar:** En sık rastlanılan gebelik komplikasyonu gestasyonel diabetes mellitus idi (n=159, %10.2). İlk trimester maternal serum PAPP-A, serbest  $\beta$ -hCG düzeyleri ve NT ölçümleri ile plasenta previa, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, erken doğum, erken membran rüptürü, makrozomi ve polihidramnios arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05). PAPP-A <5p ile düşük doğum ağırlığı (<5p ve <10p), preeklampsi, oligohidroamnios, GDM ve spontan abortus arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0.05). PAPP-A >95 persentil değerleri ile preeklampsi arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.02).  $\beta$ -hCG ile gebelik komplikasyonları arasında anlamlı ilişki saptanmadı. NT yüksekliği >95 persentil ile düşük doğum ağırlığı (<5p) ve oligohidroamnios arasında anlamlı ilişki saptandı (p<0.05).

**Anahtar kelimeler:** PAPP-A,  $\beta$ -hCG, NT, gebelik komplikasyonları



## SUMMARY

**Aim:** To investigate the relation between maternal serum PAPP-A, free B-hCG values and NT measures and pregnancy complications( spontaneous abortion, premature rupture of membranes,preterm premature rupture of membranes, preterm labor, low birth weight, preeclampsia, pregnancy induced hypertension, gestational diabetes, intrauterin fetal death, oligohydramnios, polyhydramnios).

**Material And Method:** We studied 1552 singleton pregnancy at 10-14 gestational weeks, who admitted to DEU Medical School Obstetry outpatient clinic between 2006 January and 2008 August for first trimester screening ,and followed and delivered in our hospital. Maternal serum PAPP-A, free  $\beta$ -hCG levels and NT measures were compared between the group without complications and in the group with complications as spontaneous abortion, premature rupture of membranes, preterm premature rupture of membranes, preterm labor, low birth weight, preeclampsia, nonproteinuric pregnancy induced hypertension, gestational diabetes, fetal death, oligohydramnios, polyhydramnios.

**Results:** The most frequent gestational complication was gestational diabetes (n=159, 10.2%).There wasn't a significant relation between first trimester maternal serum PAPP-A, free  $\beta$ -hCG levels and NT measures and pregnancy induced hypertension, placenta previa, preterm labor, premature rupture of membranes, preterm premature rupture of membranes, macrosomia and polyhydramnios ( $p>0.05$ ). There were significant relations between PAPP-A  $<5p$  and low birth weight ( $<5p$  and  $<10p$ ), preeclampsia, oligohydramnios, GDM, and spontaneous abortion ( $p<0.05$ ).Also the relation between PAPP-A  $>95\%$  and preeclampsia was significant ( $p=0.02$ ). Gestational complications and  $\beta$ -hCG relation wasn't significant. High NT and, low birth weight ( $<5p$ ) and oligohydramnios relation was significant ( $p<0.05$ ).

**Key Words:** PAPP-A,  $\beta$ -hCG, NT, gestational complications.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genetik bozuklukların prenatal dönemde tanınması ve saptanan patolojinin türüne göre gerekli önlemlerin alınması maternal ve fetal tıp biliminin temel amaçlarından biri haline gelmiştir. Tarama testleri düşük riskli bir gruptan belli oranda risk barındıran kişilerin ayıklanmasını amaçlamaktadır. Kromozomal anomalilerin prenatal tanısı açısından ilk başlatılan tarama yöntemi anne yaşı olmuştur. Daha sonra ileri anne yaşına ilave olarak anne dolaşımına geçen fetoplental hormonların ölçülmesini de içine alan yeni bir tarama yöntemine geçilmiştir. İkinci trimesterde AFP, unkonjuge estriol, hCG (üçlü test) kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde ilk trimester tarama testleri ile daha yüksek tespit oranlarının elde edilmesi birinci trimester taramalarını ön plana çıkarmıştır (1-3).

İlk trimesterde kullanılan serum belirteçleri PAPP-A ve free  $\beta$ -hCG'dir (4). Kromozom anomalilerinin taranmasında en etkili yöntem gebeliğin 10-14. haftaları arasında yapılan fetal nukal kalınlık ölçümü, serum  $\beta$ -hCG ve PAPP-A kombinasyonudur. Bu kombinasyonun trizomi 21 tespitindeki sensitivitesi yaklaşık olarak % 90, yalancı pozitiflik oranı % 5'dir (5).

Son yıllarda ilk trimester biyokimyasal belirteçlerinin kromozomal anomali taramasına ek olarak gebelik komplikasyonlarını da öngörebileceği ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (6-7).

PAPP-A, gebelikte trofoblast hücrelerinden salınan ve maternal serumda tespit edilebilen bir glikoproteindir. Gebelikte kan düzeyi sürekli artmaktadır (7). Fetal trisomi 13,18,21 ve fetal seks kromozom anomalili gebelerde ise sağlıklı gebeliklere göre daha düşük seviyelerde tespit edilmektedir (8). Son yıllarda yapılan çalışmalarda kromozom anomalisi olan fetüsler çıkarıldığında ilk trimester düşük maternal serum PAPP-A seviyeleri gebelik komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur (6-7).

Serbest  $\beta$ -hCG, sinsiyo trofoblastlar tarafından salgılanan glikoprotein yapıda bir hormondur. Gebelik haftasının ilerlemesi ile birlikte anne serumunda artmaktadır (7,9). Fetal trisomi 21'li gebelerde serum konsantrasyonu normalden yüksek saptanırken, fetal trisomi 13 ve 18'de normalden düşük, seks kromozom anomalilerinde ise normal bulunmuştur (8,10). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ilk trimester serbest  $\beta$ -hCG anormal düşüklüğü ve yüksekliğinin de gebelik komplikasyonlarını öngördüğü ile ilişkili çalışmalar da vardır (9-13).

Nokal translusensi (NT); fetal boyunun arkasındaki derinin hemen altında 11-14 haftalar arasında fizyolojik sıvı toplanmasının ultrasonografik tanımlanmasıdır. Gestasyonel haftaya göre normal 50. persentil değeri 1.2 mm ile 1.9 mm arasında değişir (14,15). Fetüslerin %5'inde 11-14 haftalar arasında yapılan NT ölçümü 95 persentil üzerindedir. Bu fetüsler kromozomal ve anatomik olarak normal olsalar da major kalp anomalileri, iskelet sistem displazileri, genetik hastalıklar ve diğer istenmeyen gebelik sonuçları açısından artmış riske sahiptir (17-19).

Çalışmamızın amacı ilk trimester maternal serum PAPP-A, serbest  $\beta$ -hCG düzeylerinin ve NT ölçümlerinin gebelik komplikasyonları (spontan abortus, erken membran rüptürü, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, preeklampsi, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, gestasyonel diyabet, intrauterin fetal ölüm, oligohidramnios, polihidramnios) ile ilişkisini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Prenatal tanıda tarama testleri

- A. İlk trimester tarama testleri
  - a. Biyokimyasal testler
    - i. Serbest  $\beta$ -hCG
    - ii. PAPP-A
  - b. Ultrasonografik tarama (nokal translusensi ölçümü, nasal kemik taraması)
- B. İkinci trimester tarama testleri
  - a. Biyokimyasal testler
    - i. Üçlü test: AFP, Serbest  $\beta$ -hCG, E3
    - ii. Maternal serum AFP
  - b. Sonografik testler
    - i. Anomali tarama ultrasonu
  - c. İdrarda yapılan tarama testleri (beta cor hCG, hiperglikozile hCG)
- C. Diğer tarama testleri
  - a. İnhibin A
  - b. S-100
  - c. SP-1
  - d. Eosinofilik major basic protein
  - e. Anne kanında fetal hücreler

### 2.2. İlk trimester taraması

Prenatal araştırmaların hedefi gebelik komplikasyonu gelişme riski yüksek olan gebeleri erken dönemde haber veren faktörleri tespit etmektir. Bu gebelere daha fazla prenatal bakım sağlamak ana hedef olmalıdır. Ayrıca son yıllardaki bilimsel gelişme ve beraberinde gelen teknik ilerlemeler, fetus hakkında daha intrauterin dönemdeyken tedaviyi de beraberinde getirmiştir. Prenatal tanı testleri için ideal olan anomalisi olan bir fetüsün veya daha fazla prenatal bakım gerektiren bir gebenin mümkün olan en erken dönemde tanınmasıdır. 1980'li yılların ikinci yarısından itibaren kullanılmakta olan üçlü tarama testi yerini 1990'lı yılların başından itibaren kullanılmaya başlanan ilk trimester tarama testlerine bırakmaya başlamıştır (1,14). Kromozomal anomalileri taramada en etkin metod 10-14 haftalık gebelikte fetal nukal translusensi (NT) kalınlığı ile maternal serum serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A'yı kombine

eden metottur. Bu kombinasyonun trizomi 21 tespitindeki sensitivitesi yaklaşık olarak %90, yalancı pozitiflik oranı %5'tir (4). Anne yaşı, gebelik haftası ve annenin gebelik öyküsü bilgileri; NT ölçümü, maternal serum serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A düzeyleri ile birlikte değerlendirilir (14). Yapılan çalışmalarda Down sendromunda NT ölçümü ve serbest  $\beta$ -hCG artmış, PAPP-A ise azalmış olarak saptanmıştır (10,20). Turner sendromunda NT artmış, serbest  $\beta$ -hCG normal, PAPP-A ise azalmıştır. Seks kromozom anomalilerinde  $\beta$ -hCG'nin normale yakın, PAPP-A'nın ise azalmış olduğu bildirilmektedir (8). Triploidili fetüslerde ise genel olarak serbest  $\beta$ -hCG düzeyleri yüksek, PAPP-A düzeyi ise azalmış olarak saptanmıştır (21).

### **2.2.1. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A)**

Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) ilk olarak Lin ve arkadaşları tarafından 1974 yılında gebeliğin geç dönemlerindeki kadınların serumundan elde edilen yüksek moleküler ağırlıklı komponent olarak tanımlanmıştır (22).

PAPP-A dolaşımda eozinofilik major basic protein'in pro-formunun (proMBP) iki subünitine disülfid bağı ile bağlanmış olarak heterotetramer yapıdadır. Dolaşımdaki PAPP-A bir PAPP-A/proMBP kompleksi şeklindedir. Bu kompleks konsepsiyon sonrası 4-6 hafta arası serumda tespit edilebilir ve gebelik süresince progressif olarak konsantrasyonu artarak 50  $\mu$ g/mL'ye ulaşır (23-25) (Şekil 1).

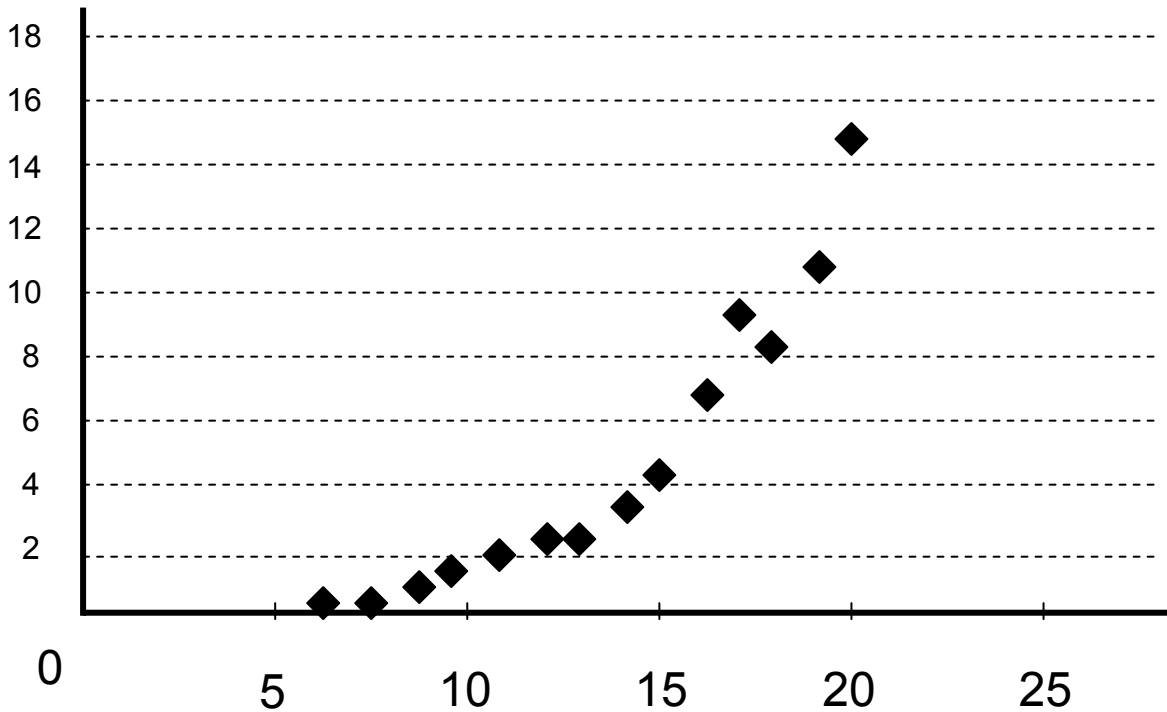
Gebelikte PAPP-A'nın temel üretim yeri plasentadır. PAPP-A sinsityotrofoblast ve plasental X hücrelerinde üretilmektedir. Üretimi gebelik ilerledikçe artmaktadır. Gebelik dışında PAPP-A üreme organları (over, tuba, endometrium), böbrek, kolon, meme, kemik iliği ve damar düz kasları tarafından da üretilmektedir.

İlk trimesterde trizomi (13,18,21), triploidi ve seks kromozom anomalisi gibi kromozom anomalilerinde maternal serum PAPP-A düzeyinin azaldığı gösterilmiştir (8,10). İkinci trimesterde ise Down sendromlu gebeliklerle normal gebelikler arasında fark olmadığı saptanmıştır. Maternal serum PAPP-A düzeyleri kromozom aberasyonlarının ağırlığı ile ters orantılıdır (21). Normal populasyonda PAPP-A'nın ortalama değeri 1.0 MoM'dur (1,26). Kromozom anormalliklerinin nispeten hafif olduğu durumlarda serum PAPP-A düzeyleri yaklaşık olarak 0.72 MoM, Down sendromunda 0.40 MoM, trizomi 13 ve 18'de sırasıyla 0.25 ve 0.17 MoM olarak saptanmıştır (10,20,27,28). Serum PAPP-A düzeyi ile plasenta ağırlığı ve doğum ağırlığı arasında doğru orantı, gebenin kilosu ile ters orantı vardır (6,23).

Yapılan çalışmalarda kromozom anomalisi olan fetüsler çıkarıldığında ilk trimester düşük PAPP-A seviyeleri gebelik komplikasyonları ile de ilişkili bulunmuştur. İlk trimester PAPP-A yüksekliği ise bazı çalışmalarda preeklampsi ile ilişkili bulunurken, pek çok çalışmada gebelik komplikasyonları ile ilişkili bulunmamıştır.(29,30)

PAPP-A trofoblast hücreleri tarafından üretilen ve IGFBP, zellikle IGFBP-4 üzerinde etkisi olan bir glikoprotein proteazdır. IGF, IGFBP'lerden salındıktan sonra trofoblastların desiduaya invazyonunun otokrin ve parakrin kontrolünde rol oynar. Kültüre trofoblastta glukoz ve aminoasit tutulumunu kontrol ederek fetal büyümenin düzenlenmesini sağlar ve düşük PAPP-A ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkinin mantığını oluşturur (31).

şekil 1: Serum PAPP-A'nın gebelik sresindeki serum düzeyleri (IU/L)



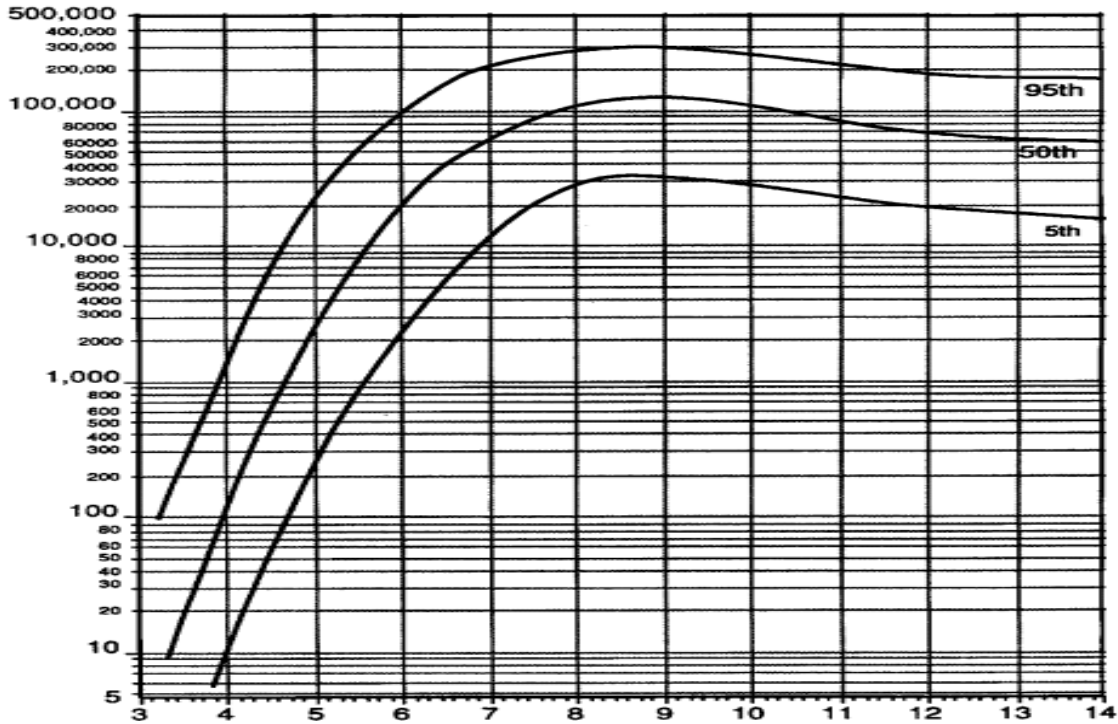
### 2.2.2. $\beta$ -hCG

Hemen hemen tüm insan dokuları tarafından yapılan karbonhidrat yan zincirlerinin bulunduğu sinsityotroblastlardan salgılanan glikoprotein yapıda bir hormondur. hCG'nin alfa ve beta olmak üzere iki subüniti vardır. Alfa subüniti tüm glikoprotein hormonlar ile aynı yapıdadır (25). Erken gebelikte önce  $\beta$ -hCG ve daha sonra  $\alpha$ -hCG oluşur.  $\alpha$ -hCG'nin yarılanma ömrü 6-8 dakika iken  $\beta$ -hCG'nin yarılanma ömrü 12 saattir (31). Erken gebelikte hCG seviyesi her iki günde bir yaklaşık ikiye katlanmaktadır (14). Gebelik varlığında beklenen adet tarihinde anne kanında 100 İU/L seviyesinde bulunmaktadır. 8-10. gebelik haftalarında 100.000 İU/L olan maksimum düzeyine ulaşmaktadır (Şekil 2). 18-20. haftalarda seviyesi 10.000-20.000 İU/L'ye düşmektedir. İkinci trimesterde neden hCG düzeyinin düştüğü tam olarak aydınlatılabilmiş değildir (14,32). Anne serumunda hem hCG, hem serbest hCG subünitleri, hem de hCG fragmanları tespit edilebilmektedir.  $\beta$ -hCG'nin sadece %1'den azı serbest formda bulunmaktadır. Böbreklerde metabolize olan  $\beta$ -hCG'nin son yıkım ürünü  $\beta$  cor hCG'dir. hCG yerine serbest  $\beta$  subünitinin ölçümü daha uygun ve ucuz bir yöntem olduğundan tercih edilmektedir.  $\beta$ -hCG'nin gebelik esnasında bilinen en önemli fonksiyonu lütoplasental şift oluşana kadar korpus luteumun fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için gerekli hormonal stimülasyonu sağlamaktır (1,32). Anne serumu serbest  $\beta$ -hCG düzeyi trizomi 13 ve 18'de azalmaktadır (10,20). Seks kromozomu anormalliği olan fetüslerde ise genellikle normal bulunmaktadır (8). İlk ve ikinci trimesterde serbest  $\beta$ -hCG'nin anne serum konsantrasyonları trizomi 21'li fetüslerde kromozomal olarak normal fetuslarla kıyaslandığında daha yüksektir. Trizomi 21 bulunmayan gebeliklerde değer 1 MoM alındığında trizomi 21'li gebeliklerde ortalama olarak 1.9 MoM değer tespit edilmektedir. Total  $\beta$ -hCG'de ise bu fark izlenmemektedir. Serbest  $\beta$ -hCG trizomi 21 ve 18 için en spesifik ve sensitif belirteçtir. Birinci ve ikinci trimester taramalarında kullanılan en iyi tek belirteçtir (1). Birinci trimesterde tek başına serbest  $\beta$ -hCG ölçülmesi %5 invaziv test hızı ile birlikte, trizomi 21'li fetusların %35'nin saptanmasına olanak sağlamaktadır. Anne yaşı ile entegre edildiğinde saptama hızı %45'e yükselmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda serbest  $\beta$ -hCG değeri 95 persentil ve üzeri olduğunda (3.85 MoM) 24 hafta üzerinde fetal kayıp ile ilişkili bulunmuştur. İlk trimesterde hCG düşüklüğü ise düşük doğum ağırlığı ve spontan düşük ile ilişkili bulunmuştur. Tekrarlayan düşüklük ve açıklanamayan infertilite olgularında  $\beta$ -hCG gen transkripsiyonunda mutasyonlar saptanmıştır (1,29,32).

Komplikasyon gelişen gebeliklerin bir ve ikinci trimesterinde düşük  $\beta$ -hCG düzeylerinin sebebi zayıflamış plasantasyon ve daha küçük plasentaya bağlı olabilir (5).

Açıklanamayan  $\beta$ -hCG yüksekliğinin asıl sebebi anlaşılammıştır. Fakat hipoksik kalan sitotroblastların proliferasyonu ve hCG sentezlemesi artmış olabilir.(33,34)

Şekil 2: Serum hCG'nin gebelik süresinceki kan düzeyleri



### 2.2.3. Nukal translusensi

Fetal boyunun arkasındaki derinin hemen altında 11-14. haftalar arasında fizyolojik sıvı toplanmasının ultrasonografik tanımlanmasıdır. NT'nin tekniğine uygun olarak ölçülmesi önemlidir (7,35) (şekil 3).

Ultrasonografi ile ense kalınlığı 11 hafta ile 13 hafta 6 gün arasında ölçülmelidir. CRL 45-84 mm arası olmalıdır. CRL 45 mm (11 hafta) ve 84 mm (13 hafta 6 gün) NT kalınlık değerleri için sırasıyla 50 persentil değerleri 1.2 mm ve 1.9 mm iken aynı haftalar için 95 persentil değeri 2.0 mm ve 2.8 mm'dir (7).

Ölçüm transabdominal veya transvajinal prob ile yapılabilir. Ultrason cihazının mutlaka 'cine' özelliği olmalı ve kaliperler ile 0.1 mm'lik ölçümler yapılabilmesi gerekmektedir.



Fetüsün iyi bir sagittal görüntüsü elde edilmelidir. Görüntü ekranın  $\frac{3}{4}$ 'ünü kaplayacak şekilde olmalıdır. Fetüs başı nötral pozisyonda olmalıdır (24-25). Bazen fetüsün pozisyonu nedeni ile ölçüm yapmak zorlaşabilir. Ölçüm normalde ensenin en kalın yeri olan fetal mandibula düzeyinden yapılmalıdır (7,14).

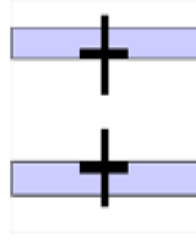
Sıvıyı çevreleyen doku sınırlarının iç yüzeyinden ölçüm yapılmalıdır. Fetüs derisi ile amniotik membran net olarak ayrılmalıdır. Ayrım spontan fetal hareketin beklenmesi veya maternal abdomen ballotmanı ve/veya annenin öksürmesi istenerek sağlanır ve fetüsün amniotik zardan uzaklaştığı gözlenir (1,7,14).

En az üç ölçüm yapıp bunların maksimumu alınmalıdır. Tek uygun olmayan değer değerlendirmeye katılmamalıdır (14).

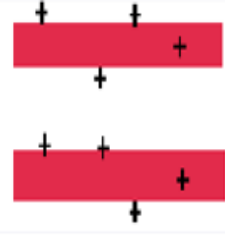
Ense kalınlığı gebelik ilerledikçe her hafta %17 oranında artar. Ense kalınlığı ölçümü 3 mm'nin üzerinde olanlarda kromozomal anomali riskinin arttığı bildirilmiştir (35,36). Yüksek riskli gebelerde yapılan çeşitli tarama çalışmalarında kromozomal anomalilerin prevalansının hem NT hem de anne yaşına bağlı olduğu saptanmıştır. %5 fetüste 11-14. haftalar arasında NT ölçümü 95 persentil üzerindedir. Bu fetüslerin birçoğu hem kromozomal hem de anatomik olarak antenatal dönemde ve doğumda normaldirler fakat major kalp anomalileri, diğer yapısal kusurlar, nadir genetik sendromlar ve diğer kötü gebelik sonuçları açısından artmış riske sahiptirler (19,37,38). Bazı çalışmalara göre NT 6.5 mm üzeri saptandığında canlı doğum ile sonuçlanması ve major bir yapısal kusur olmama ihtimali  $\frac{1}{3}$  civarındadır. Kromozomal anomaliler ekarte edildiğinde NT değeri 4.5 mm'nin altında olan gebelerin %90'ı sağlıklı bir yenidoğana sahip olmaktadır. Ancak NT'nin 3.5 mm üzerinde saptandığı durumlarda serum  $\beta$ -hCG ve PAPP-A değerlerinin normal bulunması muhtemel bir kromozomal anomaliyi ekarte ettirmemektedir. 3.5 mm'nin üzerinde bir NT değerinin saptanması mutlaka amniosentez yapılmasını gerektirir. (1,7,19)



Doğru ölçüm  
teknigi



Yanlış ölçüm



Şekil 3: NT ölçüm tekniği

### 2.3. Etyopatogenez

Zigot ortalama dört gün içinde tubal transport ile uterin kaviteye ulaşır. Bu süreçte mitotik bölünme ile zigot blastomere, sonra morula safhasına sonra da blastokiste dönüşür. Yedinci günde blastokist, trofoblastik invazyon sonucu endometriuma invaze olur. Trofoblastın dış kısmı sinsityum olarak adlandırılır. Sinsityotrofoblastlar ile temas eden endometrial hücrelerden bazıları trofoblastik hücrelerce fagositoza uğrarken bazıları ise desidua hücreleri oluşturur. Desidua hücreler trofoblastik invazyonu sınırlar ve gelişmekte olan plasenta için nutrisyonel destek sağlar (39-40). Sitotrofoblastlar desiduanın bazal tabakasına doğru invazyon göstererek endometrial kapiller ve venüllere penetre olur. Primer trofoblast invazyonu plasantasyonun tamamlanması (12-14 hafta) ile sona ererken ekstravillöz sitotrofoblastların maternal spiral arterlerdeki düz kas hücrelerini tahrip ederek onların yerine geçtiği ve bu damarların adrenerjik denervasyonunu oluşturduğu ve bu damarları daha geniş ve elastik arterlere dönüştürdüğü sekonder trofoblast invazyonu 20. hafta civarına kadar devam eder. Anjiogenez sırasında spiral arterler etkilenirken bazal arterler etkilenmez.(41,42) Preeklampsi ve IUGR olan vakalarda normal fizyolojik değişiklikler olmaz, sekonder trofoblast invazyonu yetersiz olur, spiral arterlerdeki değişiklikler sadece desidua kısımlarda sınırlı kalır, myometrial segmentlere ulaşmaz, dilatasyon oluşamaz ve spiral arterler adrenerjik sinir sistemi tarafından hala kontrol edilir haldedir. Bu damarlarda obliterasyon olur ve trombüs oluşur. Bu durum plasental enfarktlara yol açar (41,43). Fetoplasental ünite de iskemi gelişir. Spiral arterioller ve bazı bazal ve radial arteriollerde 'akut aterosiz' olarak adlandırılan, etkilenen damarların nekrotik hal aldığı lezyonlar görülür. Villöz parankimin %5'inden azını

kapsayan küçük enfarktüsler herhangi bir klinik öneme sahip olmayıp normal gebeliklerin %25'inde gözlenirken, villöz parankimin %10'dan fazlasını kapsayan enfarktüsler patolojik olarak sınıflandırılır ve maternal fetal kan akımının bozulmasına yol açarak fetüste bir dizi patolojik değişikliklere neden olurlar. Bu patolojinin başlıca klinik göstergeleri oluşabilecek fetal hipoksiye bağlı gelişme geriliği ve intrauterin fetal ölümdür (44-46). Sonuç olarak kötü trofoblast invazyonu ve sonrasında plasental perfüzyonun bozulmasının sonucu olarak preeklampsi, gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı, ablatio, fetal kayıplar, oligohiramnios ve erken doğumu içeren durumlar gelişir (49,50). Bazı yazarlar bu patolojik değişikliklerin bazı diyabetik kadınlarda ve preterm eylem olgularında da olduğunu bildirmişlerdir (47-48).

#### **2.4. İlk trimester biyokimyasal markerlar ile gebelik komplikasyonlarının ilişkisi**

1980'lerin başındaki çalışmalarda, 3. trimesterde artmış maternal serum PAPP-A'nın antepartum hemoraji, prematür doğum, pre-eklampsi ve bazı hastalarda kronik hipertansiyon gibi bazı gebelik komplikasyonları için prediktif olduğu gösterilmiştir (51-54). Gebelik komplikasyonu gelişme riski yüksek olan gebeleri ilk trimesterde saptamak avantaj sağlayacağından ilk trimester biyokimyasal belirteçlerinin gebelik komplikasyonlarını tahminde yararlılığı araştırılmıştır. Fakat ilk trimester biyokimyasal belirteçlerin kötü sonuçlardaki prediktif yeri henüz ortaya konamamıştır (6,55).

Maternal serum PAPP-A ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda ilk trimesterde düşük maternal serum PAPP-A'nın spontan düşük, fetal ölüm, düşük tehdidi ve ektopik gebelik için prediktif olduğu bildirilmiş, bazı araştırmacılar düşük tehdidinde bir değeri olmadığını gözlemişlerdir (56-65). Yaron ve arkadaşlarının bir çalışmasında PAPP-A düzeyi 0.25 MoM ve daha altında olan gebelerde yüksek hızlarda IUGR (RR=3.12), preeklampsi (RR=6.09) ve spontan abortus (RR = 8.76) meydana geldiği gösterilmiştir (6). Yine pek çok çalışmada azalmış ilk trimester PAPP-A konsantrasyonları ile IUGR (5,12,66), düşük doğum kilosu (6,11,67), preterm doğum (5,11,12,66,68), 24 hafta üzeri ölü doğum (11,67,69), artmış düşük riski ve gestasyonel hipertansiyon (5,11,66) arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalar düşük PAPP-A düzeylerinin plasental implantasyon sürecindeki defektin erken bulgusu olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle PAPP-A; spontan fetal kayıp, ölü doğum, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, preeklampsi, ve SGA gibi kötü plasental implantasyon ile ilişkili sonuçların tespitinde yardımcı olabilmektedir (49,50). Bazı çalışmalarda ise bu ilişki gösterilememiştir (55). Kan alındığındaki gestasyonel

yaş, istenmeyen gebelik komplikasyonlarının tipi, örnek büyüklüğü, kullanılan istatistiksel analizler gibi faktörler çalışmalar arasındaki uyumsuzluğu açıklayabilmektedir. Morssink ve ark. SGA ve preterm doğum ile sonuçlanan gebeliklerde gestasyonun 10. haftasından önce alınan örneklerde belirgin düşük PAPP-A düzeyi saptamamıştır (55). Bununla birlikte plasental disfonksiyon sonucu gelişen ölü doğum gibi çok spesifik durumlarda Smith ve ark. gebeliğin 10 haftasından önce düşük PAPP-A düzeyleri ile kuvvetli ilişki saptarken ölü doğumun diğer nedenli olanlarında ise spesifik bir ilişki saptamamışlardır (66). Bersinger ve ark. yaptıkları çalışmalarda preeklampsi gelişen gebelerde 25. hafta, 33. hafta, termde veya preeklampsi semptomları oluştuğunda ölçülen PAPP-A düzeylerinde belirgin olarak fark saptamamışlardır (30,69,70). Bu çalışmalardan çıkardığımız sonuca göre örneklemin yapıldığı gestasyonel hafta gebelik komplikasyonların tespiti için PAPP-A'nın prediktif değerini etkiler.

Düşük serum PAPP-A düzeyinin istenmeyen gebelik sonuçları için ek bağımsız prediktif bir gösterge olarak kullanımı tartışmalıdır. Bazı yazarlar ilk trimester PAPP-A düzeyleri düşük olanların yakından takip edilmesi gerektiğini önerirken diğerleri bu görüşü desteklemez (11-13).

Aşırı derecede yüksek anne PAPP-A düzeylerinin sıklığını ve sonuçlarını araştırmak için yapılan çok merkezli bir çalışmada %0.2 gebede PAPP-A düzeyi 5 MoM ve üzerinde saptanmıştır . Yazarlar yüksek PAPP-A seviyesi olan gebelerin sonuçlarının PAPP-A düzeyi normal olan gebeler ile aynı olduğu sonucuna varmışlardır (71). Preeklampsi gelişen gebelerde artmış PAPP-A seviyelerinin olduğunu doğrulayan bir makale de yayınlanmıştır (30). Bu iki durum çelişkilidir. Eğer PAPP-A düzeyi ile istenmeyen gebelik komplikasyonları arasında ilişki mevcut ise bu kadınlara istenmeyen gebelik sonuçlarının yol açtığı mortalite ve morbiditeyi azaltmak için erken semptom ve bulgular açısından eğitim verilerek dikkatli olmaları sağlanabilir.

Bazı çalışmalarda serbest  $\beta$ -hCG değeri 95 persentil ve üzeri olduğunda (3.85 MoM) 24 hafta üzerinde fetal kayıp ile ilişkili bulunmuştur. 5 persentil altındaki düzeyleri ise (0.36 MoM) pek çok çalışmada obstetrik komplikasyonlar ile ilişkili bulunmamıştır (6,72)

Morssink ve ark. preterm doğum yapan 87 kadında ve gebelik haftasına göre küçük fetusları olan 73 kadında ilk trimesterde maternal serum serbest  $\beta$  -hCG ve PAPP-A düzeylerini değerlendirmişler ve bunlar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadıklarını rapor etmişlerdir (55). Buna karşın Ong ve ark.

gebeliğin 10-14. haftasında serbest  $\beta$ -hCG veya PAPP-A düzeylerinin düşük olmasının sonraki dönemde gebeliğin indüklediği hipertansiyon, fetal gelişme geriliği ve GDM gelişmesiyle ilişkili olduğunu belirtmiştir (5). Fakat Yaron ve ark. ilk trimesterdeki serbest  $\beta$ -hCG düzeyinin istenmeyen gebelik sonuçları için zayıf bir prediktör olduğunu rapor etmişlerdir (9).

$\beta$ -hCG ile ilgili bazı çalışmalarda ikinci trimesterde anormal yükselmiş  $\beta$ -hCG'nin proteinürik ve non proteinürik gebeliğin indüklediği hipertansiyon, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal büyüme geriliği, fetal ve neonatal ölümler gibi istenmeyen gebelik sonuçlarına yol açma riskinin artmış olduğu gösterilmiştir. İkinci trimesterdeki plasental vasküler değişikliklerin bu kötü sonuçlara yol açtığı ifade edilmiştir (33,73-75). Hamileliğin bir ve ikinci trimesterleri arasında serum serbest  $\beta$ -hCG açısından iyi korelasyon olduğundan ilk trimesterde serum serbest  $\beta$ -hCG'nin de gebelik komplikasyonları için prediktör olabileceği düşünülmüştür. Fakat pek çok çalışma ilk trimester maternal serum serbest  $\beta$ -hCG'nin gebelik komplikasyonlarını öngörmede zayıf olduğunu göstermiştir (76-78).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırma türü**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetri Polikliniğine 10-14. haftalar arası başvurarak ilk trimester tarama testi yapılan gebelerde serum serbest  $\beta$ -hCG, PAPP-A ve nukal translusensinin gebelik komplikasyonları için prediktör olabileceğini araştıran olgu-kontrol çalışmasıdır.

#### **3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi**

Çalışmaya Ocak 2006-ağustos 2008 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetri Polikliniği'ne 10-14. haftalar arası başvurarak ilk trimester tarama testi yapılan tüm tekiz gebeler alınmıştır. İlk trimester tarama testi uygulanıp takibini ve doğumunu başka merkezde gerçekleştirenler, çoğul gebelikler ve izleminde kromozomal veya major yapısal anomali saptanan gebeler çalışma dışı bırakılmıştır.

#### **3.3. Ölçme, değerlendirme yöntemleri**

Obstetri polikliniğine başvuran gebelerin demografik ve klinik özellikleri ile ilgili veriler, oluşturulan araştırma formu üzerine kayıt edildi.

*Değişkenler ve değişkenlerin ölçü biçimleri:*

1. Bağımlı değişkenler:
  - a. Preeklampsi
  - b. Gebeliğin indüklediği hipertansiyon
  - c. Gestasyonel diyabetes mellitus
  - d. Spontan abortus
  - e. Fetal ölüm
  - f. Plasenta previa
  - g. Prematür membran rüptürü
  - h. Preterm-prematür membran rüptürü
  - i. Erken doğum
  - j. Makrozomi
  - k. Polihidroamnios
  - l. Oligohidroamnios
  - m. Düşük doğum ağırlığı

2. Bağımsız değişkenler

- a. PAPP-A
- b. Serbest  $\beta$ -hCG
- c. Nükal translusensi

3. Demografik veriler

- a. Yaş
- b. Vücut ağırlığı
- c. Gravide
- d. Parite
- e. Önceki gebelik komplikasyonu varlığı
- f. Sigara kullanımı
- g. İn vitro fertilizasyon varlığı
- h. Doğum şekli
- i. Doğum haftası
- j. Doğum ağırlığı
- k. Gebede eşlik eden ek hastalığın varlığı

- *Gebeliğin indüklediği hipertansiyon*; proteinüri olmaksızın 20. gebelik haftasından sonra olan arterial kan basıncındaki yükseklik (en az 6 saat ara ile iki kez ölçülen TA  $\geq$ 140/90 mmHg)
- *Preeklampsi*; 20. gebelik haftasından sonra olan arterial kan basıncındaki yükseklik (en az 6 saat ara ile iki kez ölçülen TA  $\geq$ 140/90 mmHg) ve 24 saatlik idrarda artmış protein atılımı (  $\geq$ 300 mg/24 saat veya dipstik ile  $\geq$ +1 proteinüri)
- *Düşük doğum ağırlığı*; gestasyonel yaşa göre doğum ağırlığı 5 ve 10 persentilin altında olan yenidoğanlar (79). (Alexander ve ark belirlediği büyüme eğrisi ile tanımlandı).
- *Erken doğum*; 37. gebelik haftasından önce doğumun gerçekleşmesi
- *Prematür membran rüptürü*; doğum eylemi başlamadan önce membranların rüptürü
- *Preterm-prematür membran rüptürü*; <37. haftada doğum eylemi başlamadan önce membranların rüptürü

- *Plasenta previa*; doğum sırasında plasenta alt ucunun serviksin internal os'unu tam veya kısmen kapatması (4).
- *Gestasyonel diabetes mellitus*; üç saatlik 100 gram glukoz tolerans testinde venöz kan glukozunun açlık 95 mg/dL, 1. saat 180 mg/dL, 2. saat 155 mg/dL, 3. saat 140 mg/dL eşik değerleri alınarak iki değer eşik değer üzerinde olması.
- *Makrozomi*; 4500 g ve üzeri doğum kilosu olan yenidoğanlar
- *Oligohidroamnios*; Amnion sıvı endeksinin %5 persentilin altında olması (USG'de en derin cep < 2 cm veya 4 kadranda toplam ≤5 cm)
- *Polihidroamnios*; Amnion sıvı endeksinin, gebelik haftasına göre %95 persentil üzerinde olması (USG'de en derin cep >8 cm veya 4 kadranda toplam >24 cm)
- *Spontan abortus*; 20 haftalık gebelik tamamlanmadan önce spontan doğum
- *Fetal ölüm*; 20 hafta üzeri gebelikte fetal ölüm
- Maternal serum PAPP-A düzeyi; Immulite 2500 PAPP-A kiti kullanılarak, maternal serum serbest β-hCG düzeyi; Immulite 2500 β-hCG kiti kullanılarak Immulite 2500 Analyzer'da çalışıldı.
- Nukal translusensi; Medison USG 128 BW model no SA6000II cihazı 3.5 mHz prob kullanılarak Fetal Medicine Foundation (FMF) verileri baz alınarak değerlendirildi. (FMF; 1996'da Dr. Kypros Nicolaides tarafından standardize edilmiş, pratikte kullanılan fetal NT ölçüm algoritmidir).
- Maternal serum PAPP-A, serbest β-hCG düzeyleri ve NT'nin MoM değerleri elde edildi. Dugoff ve ark. belirlediği PAPP-A, β-hCG ve NT'nin MoM persentilleri kullanıldı (11) (Tablo 1).



Şekil 4: Gestasyonal haftaya göre fetal ağırlık persentilleri

<b>Gestasyonel</b>					
<b>Yaş (hafta)</b>	<b>5p</b>	<b>10p</b>	<b>50p</b>	<b>90p</b>	<b>95p</b>
20	249	275	412	772	912
21	280	314	433	790	957
22	330	376	496	826	1023
23	385	440	582	882	1107
24	435	498	674	977	1223
25	480	558	779	1138	1397
26	529	625	899	1362	1640
27	591	702	1035	1635	1927
28	670	798	1196	1977	2237
29	772	925	1394	2361	2553
30	910	1085	1637	2710	2847
31	1088	1278	1918	2986	3108
32	1294	1495	2203	3200	3338
33	1513	1725	2458	3370	3536
34	1735	1950	2667	3502	3697
35	1950	2159	2831	3596	3812
36	2156	2354	2974	3668	3888
37	2357	2541	3117	3755	3956
38	2543	2714	3263	3867	4027
39	2685	2852	3400	3980	4107
40	2761	2929	3495	4060	4185
41	2777	2948	3527	4094	4217
42	2764	2935	3522	4098	4213
43	2741	2907	3505	4096	4178
44	2724	2885	3491	4096	4122

Tablo 1: Maternal serum PAPP-A, serbest  $\beta$ -hCG düzeyleri ile NT ölçüm persentilleri

Persentil	PAPP-A (MoM)	Serbest $\beta$ -hCG (MoM)	NT (MoM)
1	0.28	0.24	0.51
3	0.37	0.31	0.58
5	0.42	0.35	0.62
10	0.52	0.44	0.69
90	2.04	2.94	1.43
95	2.51	3.91	1.62
97	2.88	4.67	1.78

### 3.4. Veri toplama ve İstatistiksel analiz

Elde edilen veriler “Statistical Package for Social Sciences for Windows 15.0” adlı standart programa kaydedildi. Kategorik değişkenlerin yüzde olarak dağılımları verilmiştir. Sürekli değişkenlerin ortalamaları standart sapmaları ile birlikte verilmiştir. Kategorik olan bağımsız değişkenlerin istenmeyen gebelik sonuçlarına etkisi için Mann-Whitney U testi,  $\chi^2$  testi, Fisher’s exact testi veya T testi kullanıldı. Bağımsız değişkenlerin gebelik komplikasyonları ile ilişkili olanlarına ROC eğrisi çizilerek eşik değerler bulundu. Elde edilen verilerin  $p < 0.05$  değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik veriler

Araştırmanın örneklemini için seçilen süre boyunca obstetri polikliniğine başvurarak ilk trimester taraması yapılan gebe sayısı 2958 idi. Bu hastaların 1313'ü takip dışı olduğu için, 96'sı ikiz gebelik, kromozomal anomali ve major fetal anomali varlığı nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Üç hastanın çalışma süresince iki gebeliğinde ilk trimester taraması dahil takibi ve doğumu hastanemizde yapılmıştı. Çalışmada 1549 gebe, 1552 gebelik incelendi. Ortalama yaş  $29.6 \pm 4.7$  olarak saptandı. Gebelerin ortalama vücut ağırlığı  $63.7 \pm 10.0$  olarak bulundu. İlk trimester taramasının  $85.9 \pm 5.2$  günde yapıldığı görüldü. CRL ortalama  $60.4 \pm 9.7$  idi. Olguların %42.8'in (n=825) ilk gebelik olduğu gözlemlendi.

Tablo 2

Demografik özellikler				
	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	29.6	4.7	17.9	45.2
Vücut ağırlığı	63.7	10	39	119
Gravide	1.9	1.1	1	10
Parite	0.56	0.68	0	4
İkili test yapılan gün	85.9	5.2	72	97
Doğum kilosu	3317	516	416	4680

Çalışmaya alınan gebelerin %6.4'ünün (n=99) gebelik süresince sigara kullandığı saptandı. Gebeliklerin %6.8'inin (n=106) İVF yolu ile gerçekleştiği bulundu. %21.3 vakada (n=331) önceki gebelikte komplikasyon varlığı saptandı (gestasyonel diabetes mellitus, abortus vb). Gebelerin %7.1'inde (n=110) eşlik eden süregen ek hastalık öyküsü alındı. %0.3 gebede kronik hipertansiyon, %0.6'sında ise tip 2 diabetes mellitus öyküsü saptandı.

Tablo 3

	Özgeçmiş	
	%	n
Sigara	6.4	99
IVF	6.8	106
Önceki gebelik komplikasyonu	21.3	331
Kronik HT	0.3	5
Tip 2 DM	0.6	9
Ek hastalık	7.1	110

Gebelerin %37.4 (n=576)'ü doğumu vaginal yolla, % 62.6'sı C/S ile gerçekleştirdi. Bebeklerin ortalama doğum ağırlığı  $3317 \pm 516$  g (min:416, max: 4680 g) idi. (Tablo 4).

Tablo 4

	Doğum bilgileri	
	n	%
Cinsiyet		
Kız	740	48
Erkek	799	52
Doğum şekli		
Normal	576	37.1
Sezaryen	963	62.0
Abortus	13	0.8
Doğum haftası		
Preterm	132	9.3
Term	1407	90.7
Doğum kilosu		
<2500 g	72	5.4
>2500 g	1467	94.6

#### 4.2. Gebelik komplikasyonlarının sıklığı

Çalışmaya dahil edilen gebelerde en sık rastlanan gebelik komplikasyonunun gestasyonel diabetes mellitus olduğu görüldü (n=159, %10.2). Azalan sıklıkla erken doğum ve düşük doğum ağırlığı diğer sık rastlanan gebelik komplikasyonları idi (Tablo 5).

Tablo 5

Gebelik komplikasyonlarının sıklığı		
	n	%
GDM	159	10.2
Erken doğum	129	8.3
SGA (<10p)	81	5.2
PROM	59	3.8
SGA (<5p)	37	2.4
Oligohidroamniosis	32	2.1
Makrozomi	25	1.6
Polihidroamniosis	25	1.6
GIH	25	1.6
PrePROM	24	1.5
Plasenta previa	22	1.4
Preeklampsi	17	1.1
Abortus	13	0.8
Fetal ölüm	4	0.3

#### 4.3. PAPP-A, $\beta$ -hCG ve NT'nin gebelik komplikasyonları ile ilişkisi

Yapılan istatistiksel analiz ile serum PAPP-A,  $\beta$ -hCG düzeyi ve NT ölçümü ile gebelik komplikasyonlarından plasenta previa, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, erken doğum, erken membran rüptürü, makrozomi, polihidroamnios, fetal ölüm arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) ve bu komplikasyonlar için herhangi bir prediktif özelliği saptanmadı.

Preeklampsi, SGA (<5 p, <10 p), oligohidroamnios, spontan abortus ve GDM ile anlamlı ilişki saptandı ( $p<0.05$ ).

#### 4.3.1. SGA (<5p) ile ilişkisi

SGA (<5p) gebeliklerde SGA olmayan gebelere göre ortalama serum PAPP-A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.01).  $\beta$ -hCG ve NT ortalamaları her iki grupta benzer oranda idi (p>0.05).

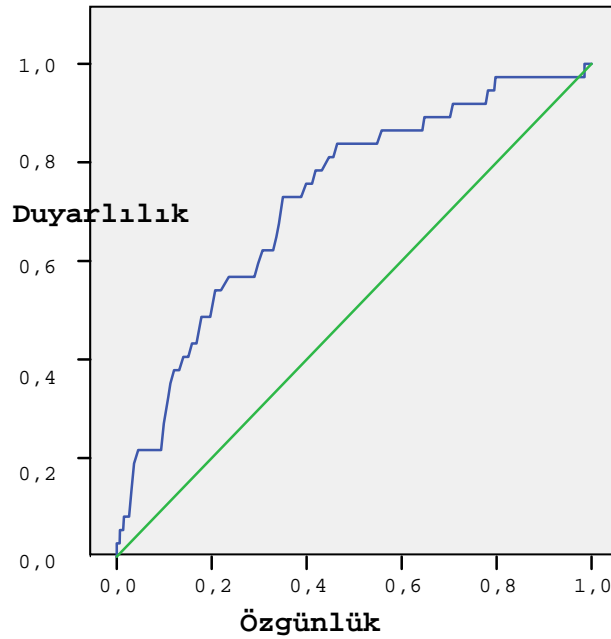
Tablo 6

	<b>SGA (&lt;5p) pozitif (n= 37)</b>	<b>SGA (&lt;5p) negatif (n= 1515)</b>	<b>p-değeri</b>
PAPP-A ortalama (ortl $\pm$ SD)	0.59 (0.44)	0.93 (0.58)	0.001
PAPP-A <5p (n, %)	15 (%40.5)	212 (%14.0)	0.001
PAPP-A >95p (n, %)	1 (% 2.7)	26 (%1.7)	0.48
$\beta$ -hCG ortalama (ortl $\pm$ SD)	1.66 (1.06)	1.60 (1.13)	0.75
$\beta$ -hCG <5p (n, %)	0	16 (% 1.0)	1.0
$\beta$ -hCG >95p (n, %)	2 (% 5.4)	64 (% 4.2)	0.66
NT ortalama (ortl $\pm$ SD)	0.94 (0.34)	0.92 (0.26)	0.60
NT <5p (n, %)	4 (% 10.8)	92 (% 6.0)	0.28
NT >95p (n, %)	3 (% 8.1)	29 (%1.9)	0.03

Tablo 7: SGA (<5p) için anlamlı fark çıkan kriterlerin duyarlılık, özgünlük, negatif öngörü, pozitif öngörü değerleri

	AUC	Kapsama (alt-üst)	Duyarlılık %	Özgünlük %	PPV %	NPV %	p-değeri
PAPP-A cut off değeri: 0.62	0.72	0.64-0.80	72.9	64.2	4.7	98.9	0.001
PAPP-A <5p (%)	---	---	40.5	86.0	6.6	98.3	0.001
NT >95p	-	-	8.1	98.0	9.3	97.7	0.03

PAPP-A<5p ve NT>95p grupta SGA (<5p) görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ROC eğrisini kullandığımız zaman  $0.72 \pm 0.04$  ayırıcı güç ile PAPP-A'nın SGA (<5p)'ı öngören en iyi cut off değeri 0.62 MoM olup duyarlılığı %72.9, özgünlük %64.2, PPV %4.7, NPV %98.9 bulundu ( $p=0.001$ , 95% CI = 0.64–0.80).



Şekil 5: SGA (<5p) gebeliklerin öngörüsünde serum PAPP-A düzeyi ROC eğrisi

#### 4.3.2. SGA (<10p) ile ilişkisi

SGA (<10p) gebeliklerde SGA olmayan gebelere göre ortalama serum PAPP-A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.01).  $\beta$ -hCG ve NT ortalamaları her iki grupta benzer oranda idi (p>0.05). PAPP-A 'nın <5p değerlerinde SGA (<10p) görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.001).

Tablo 8

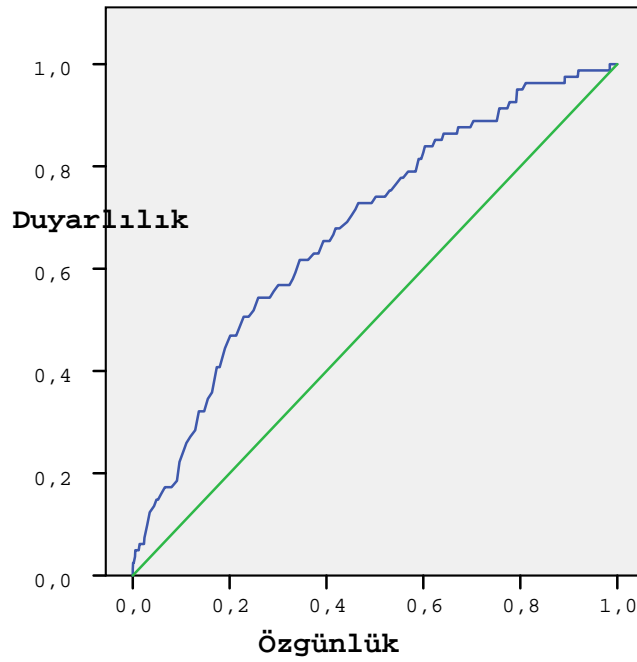
	<b>SGA (&lt;10p) pozitif (n= 81)</b>	<b>SGA (&lt;10p) negatif (n= 1471)</b>	<b>p-değeri</b>
PAPP-A ortalama (ortl $\pm$ SD)	0.64 (0.41)	0.94 (0.58)	0.001
PAPP-A <5p (n, %)	26 (%32.0)	201 (%13.6)	0.001
PAPP-A >95p (n, %)	1 (% 2.7)	26 (%1.7)	1.0
$\beta$ -hCG ortalama (ortl $\pm$ SD)	1.60 (0.98)	1.60 (1.13)	0.97
$\beta$ -hCG <5p (n, %)	0	16 (% 1.0)	0.70
$\beta$ -hCG >95p (n, %)	3 (% 3.7)	63 (% 4.2)	1.0
NT ortalama (ortl $\pm$ SD)	0.92 (0.32)	0.92 (0.26)	0.91
NT <5p (n, %)	6 (% 7.4)	90 (% 6.1)	0.63
NT >95p (n, %)	4 (% 3.7)	28 (%1.9)	0.14



Tablo 9: SGA (<10p) için anlamlı fark çıkan kriterlerin duyarlılık, özgünlük, negatif öngörü, pozitif öngörü değerleri

	AUC	Kapsama (alt-üst)	Duyarlılık %	Özgünlük %	PPV %	NPV %	p-değeri
PAPP-A cut off değeri: 0.66	0.68	0.62-0.73	63.0	62.6	8.5	96.8	0.001
PAPP-A <5p (%)	---	---	32.0	86.3	11.4	95.8	0.001

ROC eğrisini kullandığımız zaman  $0.68 \pm 0.03$  ayırıcı güç ile PAPP-A'nın SGA (<10p)'ı öngören en iyi cut off değeri 0.66 MoM olup duyarlılığı %63.0, özgünlük %62.6, PPV %8.5, NPV %96.8 bulundu ( $p=0.001$ , 95% CI = 0.62–0.73).



Şekil 6: SGA (<10p) gebeliklerin öngörüsünde serum PAPP-A düzeyi ROC eğrisi

### 4.3.3. Preeklampsi ile ilişkisi

Preklampsi gelişen gebelerde gelişmeyenlere göre ortalama PAPP-A,  $\beta$ -hCG ve NT dūzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). PAPP-A 'nın  $<5p$  değerlerinde preeklampsi gōrölme oranı istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.007$ ) ve duyarlılık %41.1, özgülük %85.6, PPV %3.0, NPV %99.2 bulundu.

PAPP-A 'nın  $>95p$  değerlerinde preeklampsi gōrölme oranı istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0.02$ ) ve duyarlılık %11.7, özgülük %98.3, PPV %7.4, NPV %99.0 bulundu.

Tablo 10

	<b>Preeklampsi pozitif (n=17)</b>	<b>Preeklampsi negatif (n= 1535)</b>	<b>p-değeri</b>
PAPP-A ortalama (ortl $\pm$ SD)	0.82 (1.20)	0.93 (0.57)	0.44
PAPP-A $<5p$ (n, %)	7 (%41.1)	220 (%14.3)	0.007
PAPP-A $>95p$ (n, %)	2 (% 11.7)	25 (%1.6)	0.02
$\beta$ -hCG ortalama (ortl $\pm$ SD)	1.71 (1.46)	1.60 (1.12)	0.68
$\beta$ -hCG $<5p$ (n, %)	0	16 (% 1.0)	1.0
$\beta$ -hCG $>95p$ (n, %)	2 (% 11.7)	64 (% 4.1)	0.34
NT ortalama (ortl $\pm$ SD)	0.93 (0.30)	0.92 (0.26)	0.80
NT $<5p$ (n, %)	2 (% 11.7)	94 (% 6.1)	0.65
NT $>95p$ (n, %)	1 (% 5.8)	31 (%2.0)	0.79

Tablo 11: Preeklampsi için anlamlı fark çıkan kriterlerin duyarlılık, özgünlük, negatif öngörü, pozitif öngörü değerleri

	AUC	Kapsama (alt-üst)	Duyarlılık %	Özgünlük %	PPV %	NPV %	p-değeri
PAPP-A <5p (%)	---	---	41.1	85.6	3.0	99.2	0.007
PAPP-A >95p (%)	---	---	11.7	98.3	7.4	99.0	0.02

#### 4.3.4. Oligohidroamnios ile ilişkisi

Oligohidroamnios saptanan gebelerde ortalama serum PAPP-A düzeyi  $0.47\pm 0.29$  MoM, saptanmayan gebelerde ise  $0.93\pm 0.58$  MoM bulundu ve oligohidroamnios saptanan grupta saptanan değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0.001$ ). Oligohidroamnios gelişen olguların %53.1'de ( $n=17$ ) serum PAPP-A <5p düzeyleri saptanmış olup, bu değerlerle oligohidroamnios gelişmeyen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı,  $p=0.001$  (duyarlılık %53.1, özgünlük %86.1, PPV %7.4, NPV %98.8).

Ortalama NT değerleri oligohidroamnios grubunda diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek saptandı,  $p=0.005$  ( $1.05\pm 0.34$  MoM,  $0.92\pm 0.26$  MoM). NT'nin >95p değerleri oligohidroamnios grubunda anlamlı derecede yüksek saptandı,  $p=0.02$  (duyarlılık %9.3, özgünlük %98.0, PPV %9.3, NPV %98.0).

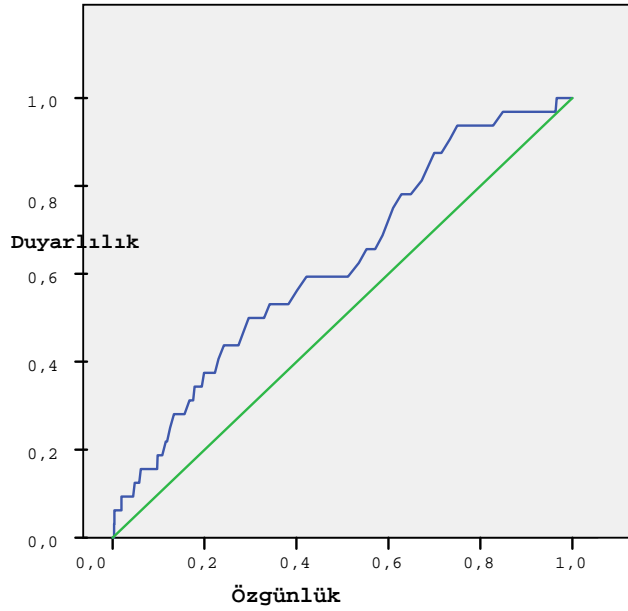
Tablo 12

	Oligohidroamnios pozitif (n=32)	Oligohidroamnios negatif (n=1520)	p-değeri
PAPP-A ortalama (ortl±SD)	0.47 (0.29)	0.93 (0.58)	0.001
PAPP-A <5p (n, %)	17 (%53.1)	210 (%13.8)	0.001
PAPP-A >95p (n,%)	0	27 (%1.7)	0.93
β-hCG ortalama (ortl±SD)	1.57 (1.0)	1.61 (1.13)	0.84
β-hCG <5p (n, %)	0	16 (% 1.0)	1.0
β-hCG >95p (n, %)	2 (% 6.2)	64 (% 4.2)	0.90
NT ortalama (ortl±SD)	1.05 (0.34)	0.92 (0.26)	0.005
NT <5p (n, %)	1 (% 3.1)	95 (% 6.2)	0.72
NT >95p (n, %)	3 (% 9.3)	29 (%2.0)	0.02

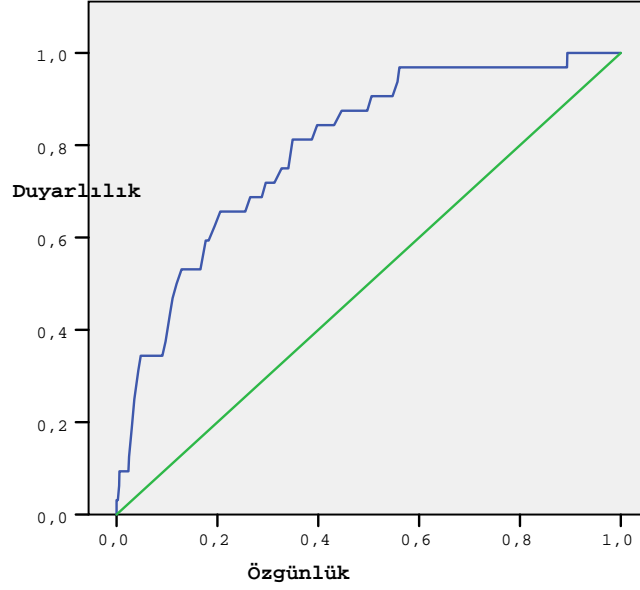
Tablo 13: Oligohidroamnios için anlamlı fark çıkan kriterlerin duyarlılık, özgünlük, negatif öngörü, pozitif öngörü değerleri

	AUC	Kapsama (alt-üst)	Duyarlılık %	Özgünlük %	PPV %	NPV %	p-değeri
PAPP-A cut off değeri: 0.58	0.79	0.72-0.86	71.9	70.0	4.8	99.1	0.001
PAPP-A <5p (%)	---	---	53.1	86.1	7.4	98.8	0.001
NT cut off değeri: 0.91	0.62	0.52-0.71	59.4	57.8	1.4	97.1	0.005
NT >95p	-	-	9.3	98.0	9.3	98.0	0.02

Oligohidroamnios gelişen gebeliklerin öngörüsünde serum PAPP-A düzeyi için ROC eğrisi kullandığımız zaman  $0.79 \pm 0.03$  ayırdedici güç ile PAPP-A'nın oligohidroamniosu öngören en iyi cut off değeri 0.58 MoM olup duyarlılığı %71.9, özgünlük %70.0, PPV %4.8, NPV %99.1 bulundu ( $p=0.001$ , 95% CI = 0.72–0.86). NT değerleri için ROC eğrisi kullanıldığı zaman  $0.62 \pm 0.04$  ayırdedici güç ile NT'nin oligohidroamniosu öngören en iyi cut off değeri 0.91 MoM olup duyarlılığı %59.4, özgünlük %57.8, PPV %1.4, NPV %97.1 bulundu ( $p=0.01$ , 95% CI = 0.52–0.71).



Şekil 7: Oligohidroamnios gelişen gebeliklerin öngörüsünde serum NT düzeyi ROC eğrisi



Şekil 8: Oligohidroamnios gelişen gebeliklerin öngörüsünde serum PAPP-A düzeyi ROC eğrisi

#### 4.3.5. Spontan abortus ile ilişkisi

Spontan abortus saptanan gebelerde ortalama serum PAPP-A düzeyi  $0.52 \pm 0.38$  MoM saptandı. Bu değer spontan abortus saptanmayan gebeliklerde saptanan ortalama PAPP-A düzeyinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0.01$ ). Spontan abortus gelişen gebeliklerin öngörüsünde serum PAPP-A düzeyi için ROC eğrisi kullandığımız zaman  $0.75 \pm 0.07$  ayırdedici güç ile PAPP-A'nın spontan abortusu öngören en iyi cut off değeri 0.65 MoM olup duyarlılığı %61.5, özgünlük %62.7, PPV %0.9, NPV %99.4 bulundu ( $p=0.002$ , 95% CI = 0.60–0.90).

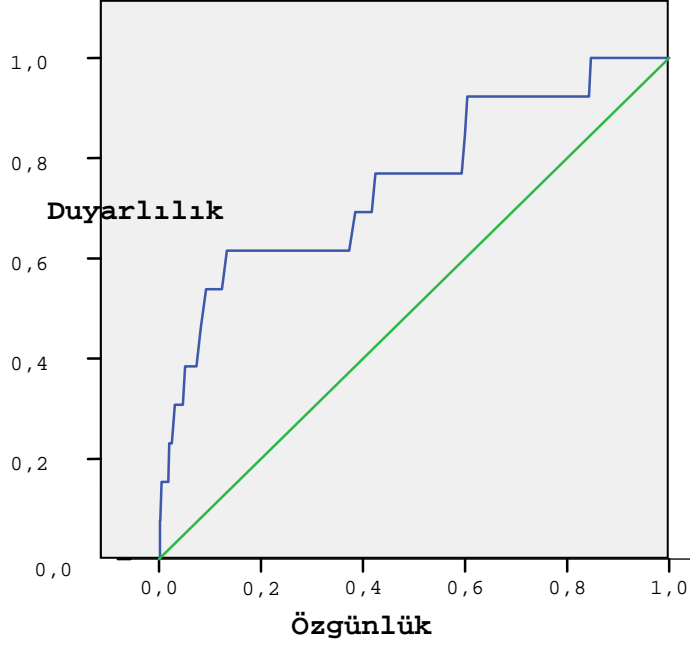
PAPP-A'nın  $<5p$  değerleri spontan abortus saptanan gebelerde anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0.001$ ).  $\beta$ -hCG ve NT'nin gerek ortalama değerleri gerekse düşük ve yüksek değerlerinin spontan abortus ile ilişkisi saptanmadı.

Tablo 14

	Spontan abortus pozitif (n=13)	Spontan abortus negatif (n=1539)	p-değeri
PAPP-A ortalama (ortl±SD)	0.52 (0.38)	0.93 (0.58)	0.02
PAPP-A <5p (n, %)	8 (%61.5)	219 (%14.2)	0.001
PAPP-A >95p (n,%)	0	27 (%1.7)	1.0
β-hCG ortalama (ortl±SD)	1.74 (1.52)	1.60 (1.12)	0.67
β-hCG <5p (n, %)	0	16 (% 1.0)	1.0
β-hCG >95p (n, %)	1 (% 7.6)	65 (% 4.2)	1.0
NT ortalama (ortl±SD)	0.88 (0.28)	0.92 (0.26)	0.64
NT <5p (n, %)	1 (% 7.6)	95 (% 6.1)	1.0
NT >95p (n, %)	0	32 (%2.0)	1.0

Tablo 15: Spontan abortus için anlamlı fark çıkan kriterlerin duyarlılık, özgünlük, negatif öngörü, pozitif öngörü değerleri

	AUC	Kapsama (alt-üst)	Duyarlılık %	Özgünlük %	PPV %	NPV %	p-değeri
PAPP-A cut off değeri: 0.65	0.75	0.60-0.90	61.5	62.7	0.9	99.4	0.002
PAPP-A <5p (%)	---	---	61.5	85.7	3.5	99.6	0.001



Şekil 9: Spontan abortus gelişen gebeliklerin öngörüsünde serum PAPP-A düzeyi ROC eğrisi

#### 4.3.6. GDM ile ilişkisi

GDM için ortalama PAPP-A,  $\beta$ -hCG ve NT düzeylerinin arasında anlamlı fark bulunmadı. Sadece PAPP-A'nın <5p değerlerinde GDM olanların oranı olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.04$ ). PAPP-A'nın <5p değerlerinin GDM için duyarlılığı %20.1, özgünlüğü %86.0, PPV %14.0, NPV %90.4 bulundu.



Tablo 16

	<b>GDM pozitif (n=159)</b>	<b>GDM negatif (n=1393)</b>	<b>p-değeri</b>
PAPP-A ortalama (ortl±SD)	0.86 (0.54)	0.93 (0.58)	0.13
PAPP-A <5p (n, %)	32 (%20.1)	195 (%13.9)	0.04
PAPP-A >95p (n,%)	2 (%1.2)	25 (%1.7)	0.86
β-hCG ortalama (ortl±SD)	1.57 (1.11)	1.61 (1.13)	0.67
β-hCG <5p (n, %)	1 (%0.6)	15 (% 1.0)	0.90
β-hCG >95p (n, %)	6 (% 3.7)	60 (% 4.3)	1.0
NT ortalama (ortl±SD)	0.94 (0.26)	0.91 (0.26)	0.28
NT <5p (n, %)	11 (%6.9)	85 (% 6.1)	0.72
NT >95p (n, %)	3 (%1.8)	29 (%2.0)	1.0

Tablo 17: GDM için anlamlı fark çıkan kriterlerin duyarlılık, özgünlük, negatif öngörü, pozitif öngörü değerleri

	AUC	Kapsama (alt-üst)	Duyarlılık %	Özgünlük %	PPV %	NPV %	p-değeri
PAPP-A <5p (%)	---	---	20.1	86.0	14.0	90.4	0.04

## 5. Tartışma

Çalışmamızda gebeliğin 10-14. haftaları arasında ölçülen maternal serum PAPP-A düzeyleri; düşük doğum ağırlığı (<5p ve <10p), spontan abortus ve oligohidroamnios olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı derecede düşük saptandı. PAPP-A düzeyi <5 p olanlarda düşük doğum ağırlığı (<5p ve <10p), preeklampsi, spontan abortus ve oligohidroamnios anlamlı derecede yüksekti.

Bu sonuç önceki çalışmalar ile uyumludur. Ong ve ark. maternal serum PAPP-A düzeyi düşük olan hastalarda spontan preterm doğum, gebelik ile indüklenen hipertansiyon, spontan abortus, düşük doğum ağırlığı ve gestasyonel diabetes mellitus görülmesini anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (5). Yaron ve ark. ilk trimester maternal serum PAPP-A düzeyinin intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsi için prediktif olduğunu göstermiş ancak oligohidroamnios ve intrauterin fetal ölümdede anlamlı artış saptanmadığını bildirmişlerdir (6). Dugoff ve ark. prospektif çok merkezli çalışmalarında maternal serum PAPP-A düzeyi <5 persentil olanlarda düşük doğum kilosu, preeklampsi, spontan abortus ve intrauterin fetal ölüm ile anlamlı ilişki olduğunu saptamışlardır (11). Krantz ve ark. da ilk trimester maternal serum PAPP-A ile birlikte düşük doğum ağırlığı arasında anlamlı ilişki olduğunu gözlemişlerdir (12). Smith ve ark. çok merkezli bir çalışmada <5 persentil PAPP-A düzeyleri ile intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi ve ölü doğum arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (66). Morssnik ve ark. ise düşük ilk trimester PAPP-A düzeylerinin intrauterin gelişme geriliği ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Yazarlar anlamlı sonuç çıkmamasını hasta sayısının az olmasına bağlamışlardır (55).

Maternal serum PAPP-A'nın düşük olması düşük serbest IGF düzeyi ile birlikte ve bu durum yetersiz trofoblastik invazyona ve yetersiz plasentasyona neden olarak spontan abortus, preeklampsi ve buna bağlı olarak da düşük doğum ağırlığı ve oligohidroamnios gibi istenmeyen gebelik sonuçlarına yol açmaktadır (31,66,81-83).

Bilindiği gibi spontan abortus yetersiz plasentasyon sonucunda oluşabilen bir patolojidir. Düşük PAPP-A düzeyleri yetersiz plasentasyona bağlı olabileceğinden spontan abortuslu olgularda düşük PAPP-A düzeyleri bulunması söz konusu olabilir. Trizomi 13, 18 ve triploidilerde de erken gebelik kaybı yüksektir ve maternal serum PAPP-A düzeyi çok düşüktür. Ancak bu kromozom anomaliler çok düşük maternal serum serbest  $\beta$ -hCG düzeyi ile birlikte ve Oysa kromozomal anomali nedenli olmayan abortuslarda  $\beta$ -hCG düzeyi değişmez (5,10,21). Bizim çalışmamızda ise

spontan abortus olan hastalarda olmayan hastalara göre  $\beta$ -hCG düzeyinde farklılık bulunmamıştır, kromozomal anomalili fetüsler ise çalışma dışı bırakılmıştır.

Biz çalışmamızda maternal serum PAPP-A düzeyi <5 persentil olanlarda gestasyonel diabetes mellitus gelişmesini de anlamlı derecede yüksek bulduk. Maternal diabetes mellitus ile birlikte PAPP-A'nın serum düzeyinin düştüğü bulgusu daha önce bu tip gebeliklerde hPL ve PAPP-A'nın düzeylerinde azalma olduğunu bildiren önceki çalışmalar ile uyumludur (84). Ong ve ark. yaptığı çalışmada gestasyonel diabetes mellitusu olan ve gebelik öncesi diabetes mellitusu olan hastalarda serum PAPP-A düzeyi düşük bulunmuştur (5). Bu olgularda gestasyonel diabetes mellitus'taki metabolik düzensizliklerin serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A'nın değişmiş düzeylerinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Fakat bu plasental proteinlerin 10-14. haftalar arası ölçülmesi gestasyonel diabetes mellitus'u öngörmede başarılı bir tahmin sağlayamayacağı da bildirilmektedir (5,84).

Çalışmamızdaki en ilginç sonuç maternal serum PAPP-A düzeyi >95 persentil olan hastalarda preeklampsi görülmesinin anlamlı derecede yüksek olması idi. Cuckle ve ark. yaptıkları çalışmada çok yüksek PAPP-A düzeyi olan gebeliklerin sonuçlarının normal gebelikler ile aynı olduğunu söylemişlerdir (71). Fakat Bersinger ve ark. preeklampsi gelişen gebelerde PAPP-A seviyelerinin artmış olduğunu saptamışlardır (30). Bu durumun yetersiz plasentasyon nedeniyle annede sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun gelişmesine bağlı olduğu ve bunun da bazı mediatörlerin salınmasına neden olduğu ve PAPP-A'nın plasenta dışından da salınabileceği ileri sürülmüştür (71).

Çalışmamızda maternal serum  $\beta$ -hCG düzeyleri ile gebelik komplikasyonları arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Ong ve ark. ilk trimesterde düşük maternal serum serbest  $\beta$ -hCG düşüklüğü ile preeklampsi, nonproteinürik gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve gestasyonel diabet arasında anlamlı ilişkili bulmuşlardır (5). Lieppman ve ark. ve Yaron ve ark. ikinci trimesterde artmış serbest  $\beta$ -hCG düzeyleri ile gebeliğin indüklediği nonproteinürik hipertansiyon, intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum, fetal ölüm ve spontan abortus arasında anlamlı ilişkili bulmuştur (33, 73). İlk trimesterde ise düşük maternal serum serbest  $\beta$ -hCG düzeyleri ile spontan düşük arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (9). Ancak diğer istenmeyen gebelik komplikasyonları için prediktör olmadığı gösterilmiştir (9). Bu çalışmalarda 10-14. haftalarda azalmış serum serbest  $\beta$ -hCG düzeyleri zayıflamış plasentasyona ve daha düşük plasenta kütlelerine, ikinci trimesterdeki yüksek  $\beta$ -hCG düzeyleri ise

hipoperfüzyona ikincil olarak hormon üretiminin uyarılmasına bağlanmıştır (9,33,73). Yine birçok çalışmada maternal serum serbest  $\beta$ -hCG düzeyleri ile gebelik komplikasyonları ilişkili bulunmuştur (5,9,11,75,85,86).

Spencer ve ark., Krantz ve ark., Morssink ve ark., Raty ve ark.nın çalışmaları gibi pek çok çalışmada ise  $\beta$ -hCG'nin gebelik komplikasyonlarını öngörmede zayıf olduğu belirtilmiştir (12,55,76-78). Bizim çalışmamız da bu bulguları destekler niteliktedir.

NT ölçümünün artmış olması kardiyak defektler, diafragma hernisi, tanatoforik displazi dahil ölümcül iskelet displazilerini içeren genetik sendromlar ve fetal yapı anomalileri ile birlikte (11,12). Dugoff ve ark.nın çalışmasında NT yüksekliği ile spontan abortus arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (11). Tsai ve ark. ise artmış NT ile gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve preeklampsi arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (87). Biz de çalışmamızda NT düzeyi >95p olan hastalarda düşük doğum ağırlığı <5p ve oligohidroamniosu anlamlı derecede yüksek saptadık.

Çalışmamızda preterm doğum, erken membran rüptürü, makrozomi, polihidroamnios, gebeliğin indüklediği nonproteinürik hipertansiyon ve intrauterin fetal ölüm ile; maternal serum PAPP-A, serbest  $\beta$ -hCG ve NT ölçümü arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Krantz ve ark. da maternal serum PAPP-A, serbest  $\beta$ -hCG ve NT ile preterm doğum arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır ve bu hastalarda preterm doğumun öngörülerek lüzumsuz engelleme çalışmasına girilmemesi gerektiği söylenmiştir (12). Ong ve ark. ve Morssink ve ark. çalışmalarında preterm doğum ile maternal serum PAPP-A ve serbest  $\beta$ -hCG düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (5,55). Preterm doğumun sebebi genellikle 32 hafta öncesi enfeksiyonlardır (88). Çalışmamızda da preterm doğumun en sık nedeni erken membran rüptürü olarak görülmüştür ve erken membran rüptürünün de en önemli nedeninin enflamasyon olması nedeniyle ilk trimester maternal serum belirteçlerinde anlamlı fark olmaması beklenen bir durumdur (89). Yaron ve ark. düşük ilk trimester maternal serum PAPP-A ve serbest  $\beta$ -hCG düzeyi ile preterm doğum ve intrauterin fetal ölüm arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (6,9). Intrauterin fetal ölüm, genellikle plasental gelişim defektleri ile bunun sonuçları ve kordon komplikasyonlarına bağlı meydana gelir. Smith ve ark. çalışmalarında plasental disfonksiyon sebebiyle olan ölü doğumları maternal serum PAPP-A ile ilişkili bulurken, diğer sebeplere bağlı olanları maternal serum PAPP-A ile ilişkili bulmamışlardır (90). Çalışmamızda dört olguda ölü doğum görülmüş, bir olgu preeklampsi nedeniyle intrauterin fetal ölüm olup, diğer olgular erken membran rüptürü nedeniyle. Beklendiği üzere çalışmamızda fetal

ölüm ile ilk trimester serum belirteçleri arasında ilişki bulunmadı. Dugoff ve ark. ise maternal serum PAPP-A düzeyleri ile intrauterin fetal ölüm, plasenta previa ve makrozomi arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (11). Maternal serum PAPP-A yüksekliği ile makrozomi arasında ilişki beklenebileceği çünkü yüksek PAPP-A düzeylerinin yüksek serbest IGF düzeyi ile birlikte olduğu söylenmiş ancak böyle bir ilişki bulunamamıştır (11). NT yüksekliği ve  $\beta$ -hCG düşüklüğü ile spontan abortus dışındaki gebelik komplikasyonları arasında da ilişki bulunmamıştır (11).

2008'de Kanadalı obstetrisyenler ve genetik komitesince 1966-2007 arası bu konudaki Cochrane kütüphanesindeki çalışmalar incelendiğinde şu sonuçlara varılmıştır (29);

- İlk trimester PAPP-A düşüklüğü gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir, fakat ilk trimesterde PAPP-A yüksekliği gebelik komplikasyonları ile ilişkili bulunmamıştır.
- İlk trimesterde  $\beta$ -hCG düşüklüğü gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir, fakat ilk trimesterde  $\beta$ -hCG yüksekliği gebelik komplikasyonları ile anlamlı derecede ilişkili bulunmamıştır.

Ve şu önerilerde bulunulmuştur;

- Gebelik komplikasyonlarını öngörmek için maternal serum belirteçlerine bakılması önerilmez çünkü sensitivitesi düşük, yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Olağan klinik endikasyonlarla (kromozomal anomali taraması gibi) maternal serum taraması yapıldığında, anormal sonuç varsa gebelik komplikasyonları açısından değerlendirilebilir.
- İlk trimesterde sebebi açıklanmayan PAPP-A düşüklüğü ( $<0.4$  MoM) ve/veya düşük  $\beta$ -hCG ( $<0.5$  MoM) gebelik komplikasyonlarıyla ilişkilidir ve takibi için spesifik bir protokol yoktur.
- Açıklanamayan anormal serum belirteçlerini değerlendirmek için uterin arter doppler ölçümleri kullanılabilir.
- İkinci trimesterde yükselmiş AFP,  $\beta$ -hCG, inhibin A veya ilk trimesterde düşük PAPP-A ile birlikte anormal uterin arter doppleri varsa IUGR ve preeklampsi için yüksek risk taşımaktadır.
- Obstetrisyenler bu durumda, hastanın eğitim durumuna, semptomlarına veya takip bulgularına (fetal büyüme, amnion sıvı volümü, fetal biyofizik profil, uterin arter doppleri, servikal uzunluk gibi) göre antenatal ziyaret sıklığını artırabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda gebelik komplikasyonları ile en ilişkili olan belirteç maternal serum PAPP-A düzeyi düşüklüğü idi. Fakat düşük maternal serum PAPP-A düzeyleri ve gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olsa da duyarlılık ve pozitif öngörü değerleri diğer çalışmalarda olduğu gibi düşük idi. Bu durum bu belirtecin etkin bir tarama aracı olmadığını düşündürmektedir. Bu yaklaşımın pozitif öngörü değerini artırmak için ikinci trimester serum belirteçleri ve uterin arter doppler verileri ile kombine edilmesi uygun bir yaklaşım olabilir.

## Kaynaklar

- 1) Tanrıverdi H, Çınar E, Sade H. Birinci trimester fetal anomali tarama testleri In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A, Eds. Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi 2. baskı, Güneş kitapevi 2006:381-398
- 2) Ermis H. 11-14 gebelik haftaları arasında trisomi taraması. Jinekoloji obstetrik 2002;12:337-42
- 3) Cuckle H. Biochemical screening for Down syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002;92:97-101
- 4) Spencer K, Souter V, Tul N, et al: A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency maternal serum free  $\beta$  human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;13:231-237
- 5) Ong CYT, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free  $\beta$  human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictor of pregnancy complication. Br J Obstet Gynaecol 2000;107:1265-1270
- 6) 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;22:778-782
- 7) James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. (1995) High risk pregnancy. Saunders, Philadelphia, pp. 614-615
- 8) Spencer K, Tul N, Nicolaides KH. Maternal serum free beta hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester. Prenat Diagn 2000;20:390-394
- 9) Yaron Y, Ochshorn Y, Heifetz S, Lehavi O, et al. First trimester maternal serum free  $\beta$  human chorionic gonadotrophin as a predictor of adverse pregnancy outcome. Fetal Diagn Ther 2002;17:352-356
- 10) Tul N, Spencer K, Noble P et al. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. Prenat Diagn 2000;20:411-416
- 11) Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, et al. First trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotrophin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric

- complications: A population-based screening study (The FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1446-51
- 12) Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotrophin-  $\beta$ , pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterin growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1452-8
  - 13) Kavak ZN, Basgul A, Koray E, 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;34:145–148
  - 14) Diribaş K, Kaya C, Koç FA. İlk trimester fetal tarama testleri. *T Klin Jinekolo Obst* 2002;12:186-193
  - 15) Pandya PP, Altman D, Brizot ML, Pettersen H, Nicolaides KH. Repeatability of measurement of fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 1995;5:334-337
  - 16) Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, et al. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:957-962
  - 17) Snijders RJM, Noble P, Sebire N, et al. UK multicentre project on assesment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343-346
  - 18) Senat MV, De Keersmaecker B, Audibert F, et al. Pregnancy outcome in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn* 2002;22:345-349
  - 19) Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, et al. Outcome of pregnancy in choromosomal normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:9-17
  - 20) Spencer K, Ong C, Skentou H, Liao AWJ, Nicolaides KH. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000;20:411-416
  - 21) Spencer K, Liao AWJ, Skentou H, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for triploidy by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000;20:495-500



- 22) Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol.* 1974;118:223-6
- 23) Coşkun A, Özdemir İ, Yavuz Ö, Güler S, Şahin İE. In Vitro Stability of Pregnancy-Associated Plasma Protein A. *J Turkish German Gynecol Assoc.* 2005;6:235-237
- 24) Bischof P. Three pregnancy proteins (PP12, PP14, and PAPP-A): their biological and clinical relevance. *Am J Perinatol.* 1989;6:110-6.
- 25) Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L. Circulating human pregnancy-associated plasma protein-A is disulfide-bridged to the proform of eosinophil major basic protein. *J Biol Chem.* 1993;268:12243-6.
- 26) Jorensen S, Mamsen G, Ruge S, federsen J. Differential increase of the placental proteins human chorionic gonadotrophin, pregnancy specific beta 1 glycoprotein, human placental lactogen and PAPP-A during the first half of normal pregnancy, elucidated by means of a methema ticcol model. *Hum Reprod* 1995;10:453-458
- 27) Canick JA, Kellner LH. 1999. First trimester screening for aneuploidy: serum biochemical markers. *Semin Perinatol* 23:359–368.
- 28) Brizot ML, Snijders RJ, Bersinger NA, Kuhn P, Nicolaides KH. 1994. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 84: 918–922.
- 29) Gagnon A, Wilson RD, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *JOGC*:2008;217:918-932
- 30) Bersinger NA, Sma´rason AK, Muttukrishna S, Groome NP, Redman CW. Women with Preeclampsia Have Increased Serum Levels of Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A), Inhibin A, Activin A, and Soluble E-Selectin. *Hypertens Pregn* 2003;22:45-55
- 31) Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy associated plasma protein A. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3149-3153

- 32) Yıldırım N, Kaleli B. Prenatal tanıda biyokimyasal yöntemler. İn:Beksaç M, Demir N, Koç A, Yüksel A, editors. Maternal fetal tıp-Perinatoloji. 2001. p. 201-221
- 33) Lieppmann RE, Williams MA, Cheng EY, Resta R, Zingheim R, Hickok DE, et al. An association between elevated levels of human chorionic gonadotropin in the midtrimester and adverse pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1983;168:1852-7
- 34) Fox H. Effect of hypoxia on trophoblast in organ culture. A morphologic and autoradiographic study. Am J Obstet Gynecol 1970;107:1058-64
- 35) Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM. Down's syndrome screening with nuchal translucency. Lancet 1997;349:438
- 36) Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. Br J Obstet Gynecol 1995;102:957-62
- 37) Chitty L, Pandya P. Ultrasound screening for fetal abnormalities in the first trimester. Prenat Diagn 1997;17:1269-1281
- 38) Michialidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;17:102-105
- 39) Benirschke K, Lewis SH. Placenta. Sternberg (Eds): Histology for pathologists Ravenpress Newyork, 1992;835-865
- 40) De Lia JE, Bendon RW. Normal and abnormal placental development. Scott, Disaina, Hammond, Spellacy (Eds). Danforth's Obstetrics and Gynecology. Lippincott Company. Philadelphia, 1994;49-65
- 41) Roberts JM. Pregnancy related hypertension. Maternal fetal medicine 4 th edition. Creasy RK, Resnik R (Eds). Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999:833-872
- 42) Şen C, Yayla M. Preeklampside maternal mortalite ve morbidite. Perinatoloji dergisi 1999;7:217-32
- 43) Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective andovascular invasion in this syndrome. J Clin Invest 1997;99:2152-64

- 44) Knuppel RA, Godlin RC. Maternal-Placental-Fetal unit: Fetal and early neonatal Physiology. De Cherney, Pernol (Eds): Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment. Appleton and Lange, Newyork, 1994;155-182
- 45) Fox H. General pathology of the placenta. Fox (Eds) Obstetrical and Gynecological Pathology Vol II. Churchill Livingstone, Newyork, 1987;974-1000
- 46) Yener N. A. Iliaca Interna (A. Hypogastricus). Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG. Ed. Berksaç MS, Demir N, Koç A (Koordinatörler). Obstetrik: Maternal-Fetal ve Perinatoloji. Ankara: Medical Network, 2001;30-33
- 47) Kitzmiller JL, Watt N, Driscoll SG. Desidual arteriopathy in hypertension and diabetes in pregnancy: immunofluorescent studies of endometrial arteries in the first trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1981;141:773-86
- 48) Arias F, et al. Maternal placental vasculopathy and infection: Two distinct subgroups patients with preterm labor and preterm ruptured membranes. Am J Obstet Gynecol 1993;168:585-91
- 49) Van Kleffens M, Groffen C, Lindenbergh-Kortleve DJ, Van Neck JW, Gonzales-Paara S, Dits N, et al. The IGF system during fetal-placental development of the Mouse. Mola Cell Endocrinol 1998;140:129-35
- 50) Conover CA, Bale LK, Overgaard MT, Johnstone EW, Laursen UH, et al. Metalloproteinase pregnancy associated plasma protein A is a critical growth factor during fetal development. Development 2004;131:1187-94
- 51) Hughes G, Bischof P, Wilson G, Klopper A. Assay of a placental protein to determine fetal risk. Br Med J 1980;280: 671–673.
- 52) Hughes G, Bischof P, Wilson G, Smith R, Klopper A.. Tests of fetal wellbeing in the third trimester of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1980; 87: 650–656.
- 53) Toop K, Klopper A. Concentration of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in patients with pre-eclamptic toxemia. Placenta Suppl 1981;3: 167–173.
- 54) Barnea ER, Bischoff P, Page C, DeCherney AH, Herrmann W, Naftolin F. Placental and circulating pregnancy-associated plasma protein A concentrates in normal and pathological term pregnancies. Obstet Gynecol 1986;68:382–386.
- 55) Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, et al. Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated

with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. *Prenat Diagn* 1998;18:147–152.

- 56) Brameld KJ, Dickinson JE, O'leary P, Bower C, Goldblatt J, et al. First trimester predictors of adverse pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008;48:529-535
- 57) Bersinger NA, Keller PJ, Naiem A, Fischer M, Schneider H. Pregnancy-specific and pregnancy-associated proteins in threatened abortion. *Gynecol Endocrinol* 1987;1: 379–384.
- 58) Bischof P, Mignot TM, Cedard L. Are pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and CA 125 measurements after IVFET possible predictors of early pregnancy wastage? *Hum Reprod* 1989; 4: 843–847.
- 59) Cuckle HS, Sehmi IK, Jones RG, Mason G. Low maternal serum PAPP-A and fetal viability. *Prenat Diagn* 1999;19: 788–790.
- 60) Masson GM, Anthony F, Wilson MS. Value of Schwangerschaftsprotein 1 (SP1) and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in the clinical management of threatened abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90: 146–149.
- 61) Masson GM, Anthony F, Wilson MS, Lindsay K. 1983b. Comparison of serum and urine hCG levels with SP1 and PAPP-A levels in patients with first-trimester vaginal bleeding. *Obstet Gynecol* 1983;61:223–226.
- 62) Westergaard JG, Sinosich MJ, Bugge M, Madsen LT, Teisner B, Grudzinskas JG. Pregnancy-associated plasma protein A in the prediction of early pregnancy failure. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:67–69.
- 63) Westergaard JG, Teisner B, Grudzinskas JG. 1983b. Serum PAPP-A in normal pregnancy: relationship to fetal and maternal characteristics. *Arch Gynecol* 1983;233: 211–215.
- 64) Yovich JL, Willcox DL, Grudzinskas JG, Bolton AE. The prognostic value of HCG, PAPP-A, oestradiol-17 beta and progesterone in early human pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1986;26: 59–64.
- 65) Ruge S, Pedersen JF, Sorensen S, Lange AP. Can pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) predict the outcome of pregnancy in women with threatened abortion and confirmed fetal viability? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990;69: 589–595.
- 66) Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, et al. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of

- 67) 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 Diag* 2008;28:28-35
- 68) Spencer K, Yu CKH, Cowans NJ, Otigbah 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 Diag* 2005;25:949-953.
- 69) Bersinger NA, Odegard RA. Second and third trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small for gestational age pregnancies. *Acta Gynecol Scand* 2004;83:37-45
- 70) Bersinger NA, Groome N, Muttukrishna S. Pregnancy associated and placental proteins in the placental tissue of normal pregnant women and patients with preeclampsia at term. *Eur J Endocrinol* 2002;147:785-93
- 71) Cuckle H, Arbusova S, Spencer K, et al. Frequency and clinical consequences of extremely high maternal serum PAPP-A levels. *Prenat Diagn* 2003;23:385-388.
- 72) Malone F, Wald N, Canick J, et al. First and second trimester evaluation of risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicentre down syndrome screen study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;189:abstract 1
- 73) Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, et al. Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein,  $\beta$ -human chorionic gonadotrophin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:968-974
- 74) Said ME, Campbell DM, Azzam ME, MacGillivray I. Beta-human chorionic gonadotrophin levels before and after the development of preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:772-775
- 75) Sorensen TK, Williams MA, Zingheim RW, Clement SJ, Hickok DE. Elevated second-trimester human chorionic gonadotrophin and subsequent pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:834-838
- 76) Spencer K. Second-trimester prenatal screening for down syndrome and the relationship of maternal serum biochemical markers to pregnancy complications with adverse outcome. *Prenat Diagn* 2000;20:652-656

- 77) Raty R, Koskinen P, Alanen A, Irjala K, Matinlauri I, Ekblad U. Prediction of preeclampsia with maternal mid-trimester total renin, inhibin A, AFP and free beta-hCG levels. *Prenat Diagn* 1999;19:122-127
- 78) Mikic TS, Johnson P. Second trimester maternal serum beta-human chorionic gonadotrophin and pregnancy outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:598-600
- 79) Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United states national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996;87:163-168
- 80) Thompson JMD, Irgens LM, Skjaerven R, Rasmussen S. Placenta weight percentile curves for singleton deliveries. *BJOG* 2007;114:715-720
- 81) Kniss DA, Shubert PJ, Zimmerman PD, Landon MB, Gabbe SG. Insulin-like growth factors: their regulation of glucose and amino acid transport in placental trophoblasts isolated from first trimester chorionic villi. *J Reprod Med* 1994;39:249-56
- 82) Clemmons DR. Role of insulin-like growth factor binding proteins in controlling IGF actions. *Mol Cell Endocrinol* 1998;140:19-24
- 83) Irwin JC, Suen LF, Marina NA, Mark SP, Giudice LC. Role of the IGF system in trophoblast invasion and preeclampsia. *Hum Reprod* 1999;14:90-96
- 84) Pedersen JF, Sorensen S, Molsted-Pedersen L. Serum levels of human placental lactogen, pregnancy-associated plasma protein A and endometrial secretory protein PP14 in first trimester of diabetic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:155-158
- 85) Wenstrom KD, Owen J, Boots LR, DuBard MB. Elevated second-trimester human chorionic gonadotrophin levels in association with poor pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1038-1041
- 86) Walton DL, Norem CT, Schoen EJ, Ray GT, Colby CJ. Second trimester serum chorionic gonadotrophin concentrations and complications and outcome of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;341:2033-2038
- 87) Tsai MS, Lee FK, Cheng CC, Hwa KY, Cheong ML, Shee BQ. Association between fetal nuchal translucency thickness in first trimester and subsequent gestational hypertension and preeclampsia. *Prenat Diagn* 2002;22:747-51
- 88) Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. Preterm birth. In: Lams JD, Romero R (eds). *Normal and problem pregnancies* Fifth edition Elsevier 2007;663-699

- 89) Kelly T. The pathophysiology of premature rupture of the membranes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1995;7:140-145.
- 90) Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Cameron AD, et al. First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *JAMA* 2004;292:2249-54