

İlk trimester düşük PAPP-A seviyeleri ile kötü gebelik sonuçları arasındaki ilişki

Atalay Ekin, Cenk Gezer, Cüneyt Eftal Taner, Mehmet Özeren

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Perinatoloji Bölümü, İzmir

Özet

Amaç: Gebeliğe özgü plazma proteini-A (PAPP-A) kötü gebelik sonuçları açısından riskli bulunan hastaları gebeliğin erken döneminde belirlemek için önerilen markerlardan biridir. Bu çalışmada amacımız ilk trimester düşük PAPP-A seviyelerinin gebelik komplikasyonları ile birlikteliğini incelemektir.

Yöntem: İlk trimester kromozomal anomali taraması için başvuran 11-14 hafta arasındaki gebeliklerin serum PAPP-A sonuçları retrospektif olarak incelendi. Düşük PAPP-A seviyesi olarak 0.35 MoM ve altındaki değerler ve normal PAPP-A seviyesi olarak ise 0.35 ile 2.07 MoM arasındaki değerler kabul edildi. Kötü gebelik sonuçlarının değerlendirilmesi için gebelerin obstetrik geçmişlerinde intrauterin gelişme geriliği, gestasyonel diyabet, preeklampsi ve preterm doğum tanısı alıp almadıkları, doğum şekli, doğum ağırlığı ve fetal cinsiyetleri kayıt edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 443 gebeliğin 211'i (%47.6) düşük PAPP-A grubunu ($PAPP-A \leq 0.35$ MoM) ve 232'si (%52.4) de normal PAPP-A grubunu ($2.07 \text{ MoM} > PAPP-A > 0.35 \text{ MoM}$) oluşturdu. Düşük PAPP-A grubunda kontrol grubuna göre intrauterin gelişme geriliği ($p=0.01$), preeklampsi ($p=0.019$), erken başlangıçlı preeklampsi ($p=0.043$), preterm doğum ($p=0.016$), preterm erken membran rüptürü ($p=0.038$) ve iatrojenik preterm doğumun ($p=0.040$) görülme sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı. Aynı zamanda düşük PAPP-A grubundaki gebelerin doğum ağırlığı daha düşüktü ($p=0.01$) ve sezaryen oranları daha yüksekti ($p=0.008$).

Sonuç: Bulgularımız düşük maternal serum PAPP-A seviyeleri ile kötü gebelik sonuçları arasında anlamlı bir ilişkinin olduğunu doğrulamaktadır. Bu gözlemler gebeliğin geç dönemlerinde ortaya çıkan komplikasyonların ilk trimesterde belirlenebileceğine işaret etmektedir.

Anahtar sözcükler: Gebeliğe özgü plazma proteini-A (PAPP-A), ilk trimester, kötü gebelik sonuçları.

Abstract: The association between low PAPP-A levels at first trimester and poor pregnancy outcomes

Objective: Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) is one of the markers recommended to identify patients at early periods of pregnancy who are under risk in terms of poor pregnancy outcomes. Our aim in this study was to analyze the association between low PAPP-A levels at first trimester and pregnancy complications.

Methods: Serum PAPP-A results of pregnancies between 11 and 14 weeks of gestation who referred for first trimester chromosomal anomaly screening were analyzed retrospectively. While 0.35 MoM and higher values were considered as low PAPP-A level, the values between 0.35 and 2.07 MoM were considered as normal PAPP-A level. In order to evaluate poor pregnancy outcomes, the obstetric history of pregnant women including intrauterine growth retardation, gestational diabetes, preeclampsia, preterm labor diagnoses, delivery type, birth weight and fetal genders were recorded.

Results: The study was carried out on two groups, which are low PAPP-A group including 211 (47.6%) out of 443 pregnant women ($PAPP-A \leq 0.35 \text{ MoM}$) and normal PAPP-A group including 232 (52.4%) out of 443 pregnant women ($2.07 \text{ MoM} > PAPP-A > 0.35 \text{ MoM}$). The prevalence rates for intrauterine growth retardation ($p=0.01$), preeclampsia ($p=0.019$), early-onset preeclampsia ($p=0.043$), preterm labor ($p=0.016$), preterm premature rupture of membrane ($p=0.038$) and iatrogenic preterm labor ($p=0.040$) were significantly high in the low PAPP-A group compared to the control group. The birth weight was also low ($p=0.01$) and cesarean section rate was high ($p=0.008$) in the low PAPP-A group.

Conclusion: Our findings confirm that there is a significant association between poor pregnancy outcomes and low maternal serum PAPP-A levels. These observations indicate that the complications appearing at the late periods of pregnancy may be detected at the first trimester.

Keywords: Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), first trimester, poor pregnancy outcomes.

Yazışma adresi: Dr. Atalay Ekin, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji İzmir.

e-posta: atalayekin@hotmail.com

Geliş tarihi: Şubat 1, 2014; **Kabul tarihi:** Mayıs 31, 2014

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:

www.perinataljournal.com/20140223007

doi:10.2399/prn.14.0223007

Karekod (Quick Response) Code:



Giriş

Önleyici ve tedaviye yönelik girişimlerin sağlanabilmesi için gebeliğin erken dönemindeki tarama testlerinin önemi büyüktür. Kötü obstetrik sonuçlar açısından riskli bulunan hastaları gebeliğin erken döneminde belirlemek için önerilen markerlardan biri de gebeliğe özgü plazma proteini-A'dır (*pregnancy associated plasma protein-A*, PAPP-A). Sinsityotrofoblastlar tarafından salgılanan PAPP-A implantasyondan hemen sonra maternal serumda ortaya çıkmakta ve maksimum seviyesine termde ulaşana kadar gebelik süresince konsantrasyonu artmaktadır. PAPP-A'nın klinikte en fazla bilinen kullanımı ilk trimesterdeki kromozomal anomali tarama programlarıdır. Bunun yanında, gebeliğin 3. trimesterinde fetal iyilik halininin PAPP-A ile ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma bildirilmiştir.^[1]

Yüksek PAPP-A seviyeleri ile kötü gebelik sonuçları arasında bir ilişki olmadığı bilinmekle birlikte gebeliğin erken dönemindeki düşük PAPP-A seviyeleri karyotip normal olsa bile kötü fetal ve maternal prognozla yakından ilgilidir.^[2-4] Gebeliğin 10-14 haftaları arasındaki düşük PAPP-A seviyelerinin preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (İUGG), preterm doğum ve fetal ölüm gibi gebelik komplikasyonları ile beraber olduğu gösterilmiştir.^[2] Bu bulgularla ilk trimesterdeki düşük PAPP-A seviyesinin implantasyon sürecindeki plasental defektin erken bir işareti olabileceği öne sürülmüştür.^[5] Ancak, düşük serum PAPP-A seviyelerinin kötü gebelik sonuçlarını öngörmek için tarama testi olarak kullanılması ve hangi sınır değerinin (*cut-off*) seçilmesi gerektiği konusunda ki belirsizlikler devam etmektedir.

Bizim bu çalışmayla amacımız ilk trimesterdeki düşük (≤ 5 . persentil) PAPP-A seviyelerinin gebelik komplikasyonları ile birlikteliğini incelemektir.

Yöntem

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne Eylül 2012 ve Ekim 2013 tarihleri arasında ilk trimester kromozomal anomali taraması için başvuran 11 hafta 0 gün ile 13 hafta 6 gün arasındaki gebeliklerin serum PAPP-A sonuçları retrospektif olarak incelendi. Serum PAPP-A ELISA kiti (Immulite One; BioDPC, Los Angeles, CA, ABD) kullanılarak sandwich ELISA yöntemiyle ölçüldü. Çalışmada gebeliğin 11-14 hafta arasındaki obstetrik popülasyonumuza göre hesaplanan PAPP-A medyan değerleri kullanıldı. Buna göre PAPP-A MoM değerlerinin 5 persentili 0.35 MoM ve 95 persentili 2.07 MoM olarak belirlendi. Düşük

PAPP-A seviyesi olarak 0.35 MoM ve altındaki değerler ve normal PAPP-A seviyesi olarak ise 0.35 ile 2.07 MoM arasındaki değerler kabul edildi.

Her iki gruptaki gebeliklerin örnek alınma tarihinde ki maternal yaş, maternal ağırlık, gebelik yaşı, paritesi, gebelik öncesi diabetes mellitus (DM) varlığı, sigara kullanımı ve konsepsiyonun türü (spontan ya da in-vitro fertilizasyon [IVF]) ile ilgili bilgiler toplandı. Kötü gebelik sonuçlarının değerlendirilmesi için gebelerin obstetrik geçmişlerinde İUGG, gestasyonel DM, preeklampsi ve preterm doğum tanısı alıp almadıkları, doğum şekli, doğum ağırlığı ve fetal cinsiyetleri kayıt edildi. Herhangi bir nedenle doğuma kadar takip edilemeyen, çoğul gebeliği olan, kromozomal veya majör yapısal anomalili fetusu bulunan gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Gestasyonel yaş, nukal translusensi ölçümü sırasında baş-popo mesafesinin hesaplanmasıyla belirlendi. Tüm ölçümler obstetrik sonografi konusunda deneyimli uzmanlar tarafından yapıldı. İUGG Hadlock formülü baz alınarak gestasyonel yaşa göre beklenen doğum ağırlığının $<10p$ olması olarak tanımlandı.^[6] Preterm doğum gebeliğin 37 hafta 0 günden önce sonlanması olarak kabul edildi. Preterm doğum spontan preterm eylem, preterm erken membran rüptürü (EMR) ve iatrojenik nedenlere göre alt gruplara ayrıldı. Preeklampsi 300 mg/24saat proteinürisi bulunan gestasyonel hipertansiyon (HT) olarak tanımlandı. Preeklampsi gebeliğin 34 hafta öncesinde tanı almışsa erken başlangıçlı, 34 hafta ve sonrasında tanı almışsa geç başlangıçlı olarak değerlendirildi. Gestasyonel DM tanısı gebeliğin 24-28 hafta arasındaki 50 g ve gerektiğinde 100 g oral glukoz tolerans test sonuçlarının değerlendirilmesine göre konuldu.

Düşük ve normal PAPP-A seviyeleri klinik özellikleri ve gebelik sonuçları açısından değerlendirildi. İstatistiksel analiz SPSS software version 20.0 (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı ile yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (SS) olarak verildi. İki grubun karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada belirtilen süre içerisinde hastanemizde toplam 9362 hastaya PAPP-A ölçümü yapılmıştır. Bu hastaların 471'inin PAPP-A değerleri 5 persentil ve altında ($PAPP-A \leq 0.35$ MoM), 8417'sinin PAPP-A değerleri 5-95 persentil arasında ($2.07 \text{ MoM} > PAPP-A > 0.35$

MoM) ve 474'ünün PAPP-A değerleri 95 persentil ve üzerinde (PAPP-A ≥ 2.07 MoM) bulunmuştur. Düşük PAPP-A grubundan çalışma kriterlerine uyan ve verilerine tam olarak ulaşabildiğimiz 211 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların sonuçlarını karşılaştırmak için de normal PAPP-A grubundan 232 hasta randomize olarak seçilmiştir. Her iki grup arasında maternal yaş, maternal ağırlık, örnek alınma tarihindeki gebelik yaşı, nulliparite, pregestasyonel DM, sigara kullanımı ve IVF gebeliği açısından istatistiksel olarak fark yoktu (**Tablo 1**).

Düşük PAPP-A grubunda kontrol grubuna göre İUGG (p=0.01), preeklampsi (p=0.019), erken başlangıçlı preeklampsi (p=0.043), preterm doğum (p=0.016), preterm EMR (p=0.038) ve iatrojenik preterm doğumun (p=0.040) görülme sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı (**Tablo 2**). Aynı zamanda düşük PAPP-A grubundaki gebelerin istatistiksel anlamlı olarak doğum ağırlığı daha düşüktü (p=0.01) ve sezaryen oranları daha yüksekti (p=0.008) (**Tablo 2**). Geç başlangıçlı preeklampsi (p=0.248), gestasyonel DM (p=0.892), spontan preterm doğum (p=0.914) ve fetal cinsiyetler (p=0.203) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (**Tablo 2**).

Tartışma

Çalışmamızda 11-14. hafta arasındaki düşük maternal serum PAPP-A değerlerinin preeklampsi, İUGG, preterm doğum, sezaryen doğum ve düşük doğum ağırlıklı gebeliklerle sonuçlandığı gösterilmiştir.

Düşük maternal serum PAPP-A seviyesinin yetersiz plasantasyon ve/veya plasental fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gebelik komplikasyonlarının gelişimiyle birlikte olması daha önceki çalışmalarda da bildirilmiştir.^[2,5] Spencer ve ark. 45.000'den fazla kadının tarandığı bir popülasyonda ilk trimester düşük PAPP-A seviyeleri ile düşük doğum ağırlığı, fetal ölüm ve preeklampsi arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir.^[7-9] 34.271 gebelikten oluşan çok merkezli bir çalışmada ilk trimester düşük PAPP-A seviyeleri ile preeklampsi, spontan fetal kayıp (≤ 24 hafta), 5 persentil altındaki doğum ağırlığı, gestasyonel HT ve preterm doğum arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.^[10] 5297 vakalık başka bir çalışmada gebelikleri abortus, İUGG ve preeklampsi ile komplike olan kadınlarda 10-14. hafta arasındaki serum PAPP-A seviyelerinin daha düşük olduğu belirtilmiştir.^[11] Smith ve ark. düşük PAPP-A seviyelerinin plasental disfonksiyona bağlı fetal ölüm riskini 46 kat artırdığını bulmuşlardır.^[12]

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun PAPP-A değerlerine göre klinik özellikleri*.

	PAPP-A ≤ 0.35 MoM n=211	0.35 MoM <PAPP-A <2.07 MoM n=232	p değeri
Maternal yaş (yıl)	28.7 $\pm$ 6.4	27.7 $\pm$ 6.5	0.108
Maternal ağırlık (kg)	65.6 $\pm$ 12.5	67.5 $\pm$ 12.4	0.123
Gebelik yaşı (gün)	87.1 $\pm$ 4.9	86.6 $\pm$ 4.9	0.204
Nullipar	82 (%38.9)	99 (%42.5)	0.437
Pregestasyonel DM	4 (%1.9)	3 (%1.3)	0.607
Sigara kullanımı	27 (%12.8)	32 (%13.7)	0.771
IVF	2 (%0.9)	4 (%1.7)	0.483

*Veriler n (%) ya da ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde sunulmuştur. **DM:** Diabetes mellitus; **IVF:** In-vitro fertilizasyon; **PAPP-A:** Gebeliğe özgü plazma proteini-A

Tablo 2. Düşük ve normal PAPP-A değerlerinin kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkisi.

	PAPP-A ≤ 0.35 MoM n (%)	0.35 MoM <PAPP-A <2.07 MoM n (%)	p değeri
İUGG	24 (%11.4)	8 (%3.4)	0.001*
Preeklampsi	17 (%8.1)	7 (%3)	0.019*
Erken	11 (%5.2)	4 (%1.7)	0.043*
Geç	6 (%2.8)	3 (%1.3)	0.248
Gestasyonel DM	4 (%1.9)	4 (%1.7)	0.892
Preterm doğum	28 (%13.3)	15 (%6.5)	0.016*
Spontan	6 (%2.8)	7 (%3)	0.914
Preterm EMR	8 (%3.8)	2 (%0.9)	0.038*
Iatrojenik	14 (%6.6)	6 (%2.6)	0.040*
Doğum şekli			0.008*
Sezaryen	54 (%25.6)	36 (%74.4)	
Vajinal	157 (%15.5)	196 (%84.5)	
Fetal cinsiyet (K/E)	100/111: 0.9	124/108: 1.15	0.203*
Doğum ağırlığı (gr, ort $\pm$ SS)	2832 $\pm$ 784	3076 $\pm$ 768	0.001*

*p<0.05. **DM:** Diabetes mellitus; **E:** Erkek; **EMR:** Erken membran rüptürü; **İUGG:** İntrauterin gelişme geriliği; **K:** Kız; **PAPP-A:** Gebeliğe özgü plazma proteini-A; **SS:** Standart sapma

PAPP-A konsantrasyonu plasental hacmin ve muhtemelen trofoblastik doku miktarının bir yansımasıdır. Başta gestasyonel yaş olmak üzere bir dizi maternal ve gebelik ile ilgili faktörler PAPP-A'nın serum konsantrasyonlarını etkilemektedir. Ancak, önceki çalışmaların bir kısmında vaka popülasyonlarının klinik özellikleri göz önüne alınmamıştır.^[10,11] Bu nedenle vücut ağırlığı, sigara, IVF gebeliği, diyabet gibi test sonuçlarını etkileyebilecek maternal faktörlerin dikkate alınması bu çalışmanın en önemli avantajıdır.

Düşük PAPP-A seviyesi ile artmış preeklampsi riski arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir.^[7,13,14]

Ong ve ark. preeklampitik vakaların %23'ünün maternal serum PAPP-A seviyelerinin 5 persentilin altında kaldığını bulmuşlardır.^[11] Poon ve ark. düşük PAPP-A seviyesinin özellikle erken başlangıçlı preeklampsisi gelişimi için sensitivitesi düşük bir marker olduğunu belirtmişlerdir.^[14] Bizim çalışmamızda da erken başlangıçlı preeklampside düşük PAPP-A seviyeleri saptanmasına rağmen preeklampsisi vakalarının hepsi değerlendirildiğinde ilk trimester PAPP-A seviyelerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Bu durumun geç başlangıçlı preeklampsisi hastalarının fazlalığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Düşük PAPP-A seviyesinin geç yerine erken başlangıçlı preeklampside anlamlı olması etiyolojik farklılığa bağlanabilir. Buna göre PAPP-A konsantrasyonunu etkileyebilecek plasentasyon bozukluğu erken başlangıçlı preeklampsinin en önemli etiyolojik nedenidir.

Erken başlangıçlı preeklampsisi vakalarının çoğunluğu diğer çalışmaların büyük bir kısmına benzer şekilde İUGG ile beraberdi. İUGG ve düşük PAPP-A arasında anlamlı farkın bulunmadığı iki çalışmadan birinde Johnson ve ark. sadece fertilitite tedavisi gören hastaları incelemişlerdir.^[15] Morssink ve ark.'nın yaptığı diğer yayında ise çalışma grubuna katılan hastaların sayısı diğer bildirilenlere göre oldukça düşüktür.^[16]

Preeklampsisi ve İUGG'ye sekonder maternal veya fetal endikasyonların da etkisiyle düşük PAPP-A seviyeleri ile preterm doğum gelişimi açısından anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Johnson ve ark.^[15] ve Pedersen et al.^[17] düşük PAPP-A seviyeleri ile spontan preterm eylem arasında zayıf da olsa bir bağlantının var olduğunu göstermişlerdir. İntraamniyotik enfeksiyonun preterm eyleme giden sürecin en önemli etkeni olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, preterm eylem patogenezinde plasentasyon sırasındaki vasküler gelişimsel defektlerin de rol oynayabileceği öne sürülmüştür.^[18] She ve ark. hem preterm EMR hem de membranların intakt olduğu preterm eylemde ilk trimester PAPP-A seviyelerinin term gebeliklere göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir.^[19] Bu ilişki çalışmamızda preterm EMR grubunda gösterilmesine rağmen spontan preterm doğumlu olguların ilk trimester PAPP-A seviyelerinde anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Bu farklılığın olası nedeni plasental vaskulopatinin preterm EMR grubunda spontan preterm eylem grubuna göre daha şiddetli seyretmesi olabilir.

Çalışmamızda düşük PAPP-A seviyelerinin sezaryen oranlarında artış ve düşük doğum ağırlığıyla beraber olduğu görülmektedir. Bu bulgular İUGG, preeklampsisi ve preterm EMR ile komplike olmuş gebeliklerin beklendi-

ği gibi erken sonlandırılmasından kaynaklanmaktadır. Pedersen ve ark. 93 gebelikte 8-14. hafta arasında maternal serumdan PAPP-A değerlerini ölçmüşler ve bu değerlerin gebeliğin süresiyle ters ancak doğum ağırlığıyla doğru orantılı bir ilişkisi olduğunu bulmuşlardır.^[17] Buna karşın Morssink ve ark. 5. persentilin altında doğum ağırlığı olan bebeklerle normal doğum ağırlığı olanları karşılaştırmış ve her iki grup arasında PAPP-A seviyeleri açısından anlamlı farklılık saptamamışlardır.^[16]

Birinci trimesterde maternal kanda dolaşan tüm trofoblast kaynaklı proteinlerin ölçümü kötü gebelik prognozunu belirleyememektedir. Serbest beta-HCG de sınıtyotrofoblastlar tarafından sentezlenen başka bir protein olmasına rağmen düşük seviyeleri PAPP-A gibi kötü obstetrik sonuçları öngörmede yetersiz kalmaktadır.^[2] Kavak ve ark. ilk trimester maternal serbest beta-HCG değerlerinin sonradan gelişebilecek düşük doğum ağırlığı, gestasyonel DM ve hipertansif bozuklukları öngörmek için kullanılamayacağını göstermişlerdir.^[20] PAPP-A sadece sınıtyotrofoblastların hacmini ya da sağlığını gösteren bir marker değil aynı zamanda trofoblastın fonksiyon görmesine yardımcı bir regülatördür. PAPP-A insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-4'e (IGFBP-4) karşı afinitesi olan bir proteazdır.^[21] Kandaki PAPP-A seviyesinin düşmesi IGFBP konsantrasyonunu artırarak serbest IGF miktarını azaltır. IGF'ler trofoblastlara olan glukoz ve aminoasit transportunu kontrol ederek fetal ve plasental büyümede rol oynarlar. IGF'lerin trofoblastların desiduiy invazyonları sırasında gerekli olan otokrin ve parakrin kontrolün içerisinde yer aldığı düşünülmektedir.^[22]

Bazı yazarlar, PAPP-A'nın gebeliğin perinatal komplikasyonlarını belirlemede tarama testi olarak tek başına kullanılacak kadar yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip olmadığını düşünmektedirler.^[10,14,20,23] Çalışmamızın retrospektif olarak planlanması düşük PAPP-A'nın prediktivitesi hakkında yorum yapmamızı güçleştirmektedir. Smith ve ark. 1. persentilin altındaki PAPP-A değerlerinin İUGG'yi belirlemede yüksek pozitif prediktif değere sahip olduğunu belirtmişlerdir.^[12] Bundan dolayı, PAPP-A için daha düşük bir eşik değerinin öngörü gücü daha fazla olacaktır.

Sonuç

Sonuç olarak, bulgularımız düşük maternal serum PAPP-A seviyeleri ile kötü gebelik sonuçları arasında anlamlı bir ilişkinin olduğunu doğrulamaktadır. Bu gözlemler gebeliğin geç dönemlerinde ortaya çıkan

komplikasyonların ilk trimesterinde belirlenebileceğine ve IGF sisteminin erken gebelikteki kontrolünün normal plasental gelişim için kritik öneme sahip olduğuna işaret etmektedir. Ancak, PAPP-A'nın izole bir belirteç olarak popülasyonun genelini taramada kullanılması için yeterli güvenilirliğe sahip değildir. Bundan dolayı, gebelik problemlerinin tekrarlayabileceği yüksek riskli hasta popülasyonunda PAPP-A'nın diğer biyokimyasal ve sonografik belirteçlerle birlikte kullanılması klinik yararın artmasını sağlayacaktır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

- Klopper A. Fetal monitoring. Biochemical methods. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1987;1:1-16.
- Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia and stillbirth. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1762-7.
- Hurley PA, Ward RH, Teisner B, Iles RK, Lucas M, Grudzinskas JG. Serum PAPP-A measurements in first-trimester screening for Down syndrome. Prenat Diagn 1993; 13:903-8.
- Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Kebapçılar AG, Torun AN, Ozcimen E, Turkoglu S. Can first trimester screening program detect women at high risk for gestational diabetes mellitus? Gynecol Endocrinol 2013;29:137-40.
- Dugoff L; Society for Maternal-Fetal Medicine. First and second trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. Obstet Gynecol 2010;115:1052-61.
- Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements - a prospective study. Am J Obstet Gynecol 1985;151:333-7.
- Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. Prenat Diagn 2008;28:7-10.
- Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:147-52.
- Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:15-9.
- Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, 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.
- Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. BJOG 2000;107: 1265-70.
- Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Cameron AD, Connor JM, et al. First-trimester placental and the risk of antepartum stillbirth. JAMA 2004;292:2249-54.
- 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;22:778-82.
- Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;33:23-33.
- Johnson MR, Riddle AF, Grudzinskas JG, Sharma V, Collins WP, Nicolaides KH. Reduced circulating placental protein concentrations during the first trimester are associated with preterm labor and low birthweight. Hum Reprod 1993;8: 1942-7.
- Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, de Wolf BT, 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;18:147-52.
- Pedersen JF, Sorensen S, Ruge S. Human placental lactogen and pregnancy-associated plasma protein A in first trimester and subsequent fetal growth. Acta Obstet Gynecol Scand 1995;74:505-8.
- Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R, Bujold E, Yoon BH, Rotmensch S, et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 2002; 187:1137-42.
- She BQ, Chen SC, Lee FK, Cheong ML, Tsai MS. Low maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A during the first trimester are associated with subsequent preterm delivery with preterm premature rupture of membranes. Taiwan J Obstet Gynecol 2007;46:242-7.
- Kavak ZN, Basgul A, Elter K, Uygur M, Gokaslan H. The efficacy of first-trimester PAPP-A and free beta hCG levels for predicting adverse pregnancy outcome. J Perinat Med 2006;34:145-8.
- 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 USA 1999;96:3149-53.
- Kniss DA, Shubert PJ, Zimmerman PD, Landon MB, Gabbe SG. Insulinlike growth factors. Their regulation of glucose and aminoacid transport in placental trophoblasts isolated from first-trimester chorionic villi. J Reprod Med 1994;39: 249-56.
- Saruhan Z, Ozekinci M, Simsek M, Mendilcioglu I. Association of first trimester low PAPP-A levels with adverse pregnancy outcomes. Clin Exp Obstet Gynecol 2012;39: 225-8.