

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**BİRİNCİ TRİMESTER MATERNAL
SERUM BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN
GEBELİK PROGNOZU ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şule YILDIZ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. TUNCAY NAS

ANKARA
EYLÜL 2013

TEŐEKKÖR

Gazi Üniwersitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren ve eğitimimde katkısı bulunan tüm hocalarıma, tezimin hazırlanma süreci içinde benden yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Tuncay Nas ve Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Anıl Onan'a, yardımlarından dolayı biyokimya anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ayőe Banu Çaycı'ya, bugünlere gelmemde en büyük payı olan aileme, 5 yıl boyunca aynı çalışma ortamını paylaőtığım asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. şule YILDIZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PRENATAL TARAMA TESTLERİ	3
2.2. BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTLERİ	4
2.3. SERBEST β hCG.....	4
2.3.1. Serbest β hCG Yapısı	4
2.3.2. Serbest β hCG Kaynağı ve Fonksiyonu	6
2.3.3. hCG'nin Metabolizması	7
2.3.4. Trizomiler ve β hCG.....	7
2.3.5. Gebelik Komplikasyonları ve β hCG	8
2.4. PAPP-A (PREGNANCY ASSOCIATED PLASMA PROTEİN-A)	8
2.4.1. PAPP-A Tanımı.....	8
2.4.2. PAPP-A'nın Yapısı	9
2.4.3. PAPP-A Sentezi	13
2.4.4. PAPP-A'nın Fonksiyonu	15
2.4.5. Gebelikte PAPP-A.....	17
2.4.6. Gebelik Komplikasyonları ve PAPP-A.....	17
3. MATERYAL VE METOD	20

4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ	39
7. KAYNAKLAR	40
8. ÖZET	53
9. SUMMARY	55

KISALTMALAR

- β hCG** : Beta human chorionic gonadotrophin
- NT** : Ense saydamlığı
- PAPP-A** : Pregnancy associated plasma protein A
- FSH** : Folikül Stimüle Edici Hormon
- LH** : Luteinize Edici Hormon
- SGA** : Small for gestational age
- LGA** : Large for gestational age
- DDA** : Düşük doğum ağırlığı
- GDM** : Gestasyonel Diyabetes Mellitus
- HT** : Hipertansiyon
- MoM** : Multiples of the median
- CRL** : Crown rump length
- IUGG** : İntrauterin gelişme geriliği
- AFP** : Alfafetoprotein
- EMBP** : Eosinophylic Major Basic Protein
- IGFBP4** : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein 4
- IGFI** : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
- IGFII** : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 2
- MMP** : Matriks Metalloproteinazlar
- SCR** : Short Consensus Repeat
- LNR** : Lin-Notch Repeat
- mRNA** : Messenger Ribonucleic Acid

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Çalışmaya Alınan Hastaların Bazı Özelliklerinin Ortalaması ve Ortancası	22
Tablo 2. Obstetrik komplikasyonların insidansı	23
Tablo 3. MoM değerlerinin persentillere göre karşılığı.....	24
Tablo 4. 10.persentil altı PAPP-A MoM değerleri ve kötü obstetrik sonuçlarla ilişkisi	24
Tablo 5. 5.persentil altı PAPP-A MoM değerleri ve kötü obstetrik sonuçlarla ilişkisi	25
Tablo 6. 1.persentil altı PAPP-A MoM değerleri ve kötü obstetrik sonuçlarla ilişkisi	26
Tablo 7. Preterm eylem (<37 hafta) ile PAPP-A MoM düşüklüğü arasındaki ilişki.....	27
Tablo 8. Preterm doğum (<32 hafta) ile PAPP-A MoM düşüklüğü arasındaki ilişki.....	27
Tablo 9. İntrauterin eksitus ile PAPP-A MoM düşüklüğü arasındaki ilişki	27
Tablo 10. SGA ile PAPP-A MoM düşüklüğü arasındaki ilişki	28
Tablo 11. Düşük doğum ağırlığı (<2500 gram) ile PAPP-A MoM düşüklüğü arasındaki ilişki	28
Tablo 12. Serbest β hCG MoM değerleri ile gestasyonel diyabet arasındaki ilişki.....	29
Tablo 13. Doğum kilosu ile PAPP-A MoM değerleri arası korelasyon	29
Tablo 14. PAPP-A MoM değerlerinin SGA olan ve olmayanlarda ortalama değerleri	30
Tablo 15. PAPP-A MoM değerlerinin DDA (<2500 gram) olan ve olmayanlarda ortalama değerleri	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

- Şekil 1.** PAPP-A monomerinin karakteristik motifli şeması. SCR – short consensus repeats, LNR- lin notch repeats11
- Şekil 2.** PAPP-A nın proteolitik kısmının öngörülen sekonder yapısı12

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde gebelik takibinde yapılmakta olan rutin tarama testlerinden birisi de birinci trimester tarama testidir. Birinci trimester tarama testi 11-14. haftalar arasında kliniğimizde rutin olarak yapılan fetal ense kalınlığı (NT) ölçümü ve maternal serum belirteçlerinin kombine edildiği bir testtir. Bu çalışmada kliniğimizde Down sendromu taraması için yapılan bu testteki maternal serum belirteçlerinden serbest beta human chorionic gonadotrophin (β hCG) ve pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) multiples of the median (MoM) değerlerinin tekil gebeliklerde, gebelik prognozu ve perinatal sonuçları üzerindeki etkisinin araştırılması planlanmıştır. Hastalara 11-14. haftalar arasında yapılan fetal ultrasonografide, baş popo mesafesi (CRL) ve NT ölçümü ile biyokimya laboratuvarı tarafından bakılan maternal serum belirteçlerinin kombinasyonu sonucunda birinci trimester tarama testinde risk hesaplaması yapılmaktadır. Bu çalışma süresince çalışmaya alınan hastaların birinci trimester test sonucunda hesaplanan değerleri göz önünde bulundurularak gebelik sürecinde prospektif olarak maternal ve fetal prognoz açısından takip edilmesi planlanmıştır.

Birinci trimester tarama testinde kullanılan biyokimyasal parametrelerin perinatal sonuçlar üzerindeki etkisini inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Salvig ve ark'nın prospektif kohort çalışmasında, birinci trimester PAPP-A değerleriyle intrauterin fetal gelişme arasındaki korelasyon değerlendirilmiş ve düşük PAPP-A seviyelerinin düşük doğum ağırlığı, hatta 20. gebelik haftasından önce gelişme geriliği (IUGG) ile ilişkili olduğu saptanmıştır (1).

Fox ve ark. ise 18-24. gebelik haftaları arasında yapılan ultrasonografik değerlendirmede gelişme geriliği gözlenen hastalarda, birinci trimester serum PAPP-A değerlerini retrospektif olarak incelemişlerdir. Bu çalışma PAPP-A'nın 5. persentilin altında olduğu tekil gebeliklerde erken doğum, neonatoloji yoğun bakım ünitesine kabul, intrauterin veya doğum sonrası ölüm insidansında artış ve medyan doğum kilosunun daha düşük olduğunu göstermiştir (2).

Spencer ve ark. gebelik kaybı olan, gebeliğinde preeklampsi gelişen veya gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlıklı bebeği olan hastaları değerlendirmiş ve PAPP-A değerleriyle eşleştirerek analiz etmiştir. 10-14. gestasyonel haftalar arasında alınan PAPP-A örneklerinin gebelikte görülen olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (odds ratio 2,1). Ancak bu çalışma PAPP-A'nın tarama testi olarak kullanılması halinde, sensitivite ve spesifitesininin sınırlı olduğunu da göstermiştir (3).

Kasper Phil ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmada ise düşük PAPP-A MoM ve düşük β hCG MoM değerleri düşük doğum ağırlığı ile ilişkili bulunmuştur. Yine aynı çalışmada düşük PAPP-A ve artmış NT kalınlığı ile preterm eylem ve preterm doğum arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir (4).

Bu tez çalışması prospektif bir çalışma olup amacı trizomi taraması için gebeliğin 11-14. haftaları arasında yapılan birinci trimester tarama testinde bakılan serum belirteçlerinden serbest β hCG ve PAPP-A'nın gebelikte gelişebilecek abortus, preterm doğum eylemi, intrauterin gelişme geriliği (IUGG), gebeliğin hipertansif hastalıkları (gestasyonel HT), gestasyonel diyabet (GDM), düşük doğum ağırlığı (DDA) gibi birtakım maternal ve fetal komplikasyonları öngörmeye etkili olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PRENATAL TARAMA TESTLERİ

A. İlk Trimester Tarama Testleri

1. Biyokimyasal testler

a. β hCG

b. PAPP-A

2. Ultrasonografik Tarama

B. İkinci Trimester Tarama Testleri

1. Biyokimyasal testler

a. Üçlü test: Alfafetoprotein (AFP), serbest β hCG, uE3

b. Maternal serum AFP

c. Dörtlü tarama testi: AFP, serbest β hCG, uE3, inhibin

2. Ultrasonografik testler: Anomali taraması amaçlı ultrasonografi

3. İdrarda yapılan tarama testleri (Beta cor hCG, hiperglikoze hCG)

C. Diğer Tarama Testleri

1. İnhibin A

2. S-100

3. SP-1

4. Eosinophylic Major Basic Protein (EMBP)

5. Anne kanında fetal hücreler

2.2. BİRİNCİ TRİMESTER TARAMA TESTLERİ

Fetal anöploidi için birinci trimesterde tarama yapılabileceği on yıldan fazla süredir bilinmektedir (5). İlk kez 1997 yılında Royal Collage of Obstetrics and Gynecology (RCOG) çalışma grubu tarafından 15-22. gebelik haftalarında Down sendromu taramasında kullanılan spesifik serum belirteçleri kadar etkin olabilecek, ilk trimester serum belirteçlerinden bahsedilmiştir. PAPP-A ve β hCG ilk trimesterde kullanılan spesifik serum belirteçlerinden en iyi bilinenleridir.

Serum biyokimyasal belirteçleri olan PAPP-A ve serbest β hCG ile ultrasonografi bulguları daha efektif tarama testleri oluşturmak için birlikte kullanılmalıdır (6). İlk trimesterde yapılan ultrasonografik tarama ile NT ölçülür. NT ölçümü ile birinci trimester serum belirteçlerinden PAPP-A ve β hCG'nin birlikte kullanılması ile Trizomi-21 saptama oranı, %5 yanlış pozitiflik oranı ile yaklaşık %90 civarındadır (7). Birinci trimester tarama testleri için en uygun zamanlamada önerilen aralıklar serbest β hCG ve PAPP-A ile yapılan biyokimyasal taramada 9. hafta ile 13 hafta 6 gün arası, ense saydamlığı ölçümünde ise 11. hafta ile 13 hafta 6 günler arasındadır.

2.3. SERBEST β hCG

2.3.1. Serbest β hCG Yapısı

hCG trofoblastalardan salgılanan molekül ağırlığı 39 kDa olan glikoprotein yapıda bir hormondur. Serbest β hCG 145 aminoasit içeren bir beta-alt ünitesi ve 92 aminoasit içeren alfa-alt ünitesinin birleşmesinden meydana gelen dimer yapıda bir moleküldür. Beta-alt ünitesi hCG molekülüne özgün olup; alfa

alt ünitesi follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) ve thyroid stimulating hormone (TSH) alfa alt üniteleri ile birebir aynıdır. Bu iki alt ünite farklı kromozomlar üzerinde yer alan farklı genler tarafından kodlanırlar. Alfa alt ünitesi 6. kromozom üzerinde bulunan tek bir gen tarafından kontrol edilmekte olup beta alt ünitesi 19. kromozom üzerinde bulunan 7 ayrı gen lokusu tarafından kontrol edilir (8).

Karbonhidrat yan zincirleri hCG'nin molekül ağırlığının %25-40'ını oluşturur (9-11). hCG alfa alt ünitesinde bulunan N-linked karbonhidrat zincirler 52. ve 78. aminoasitlere bağlı iken beta alt ünitesindeki N-linked karbonhidrat zincirler 13. ve 30. aminoasitlere bağlıdır. Dört O-linked oligosakkarid hCG betanın CTP'sindeki Ser 121-127-132-138'e bağlıdır (9, 12, 13).

Beta alt ünitesinin özgünlüğünü moleküler ve karbonhidrat farklılıkları sağlamaktadır. 145 aminoasit içeren beta alt ünitesinin karboksil ucunda 24 aminoasit gruplu özgün bir kuyruk yapısı mevcuttur. hCG'nin yarı ömrünün daha uzun olmasından ve dolaşımında LH'dan daha fazla glikozillenmesinden bu bölgede bulunan 4 adet glikozilasyon bölgesi sorumludur (14).

hCG'nin dolaşımında birkaç formu mevcut olup bunların bir kısmı hücreler tarafından sentezlenirken bir kısmı da diğer moleküllerin parçalanmasıyla oluşur. En sık görülen iki form hücreler tarafından sentezlenmekte olan hiperglikoze hCG ve regüler hCG'dir. Hiperglikoze hCG formu regüler hCG formuna göre N-linked oligosakkarid bağlarından 1,5 kat, O-linked oligosakkarid bağlarından 2 kat daha fazla içermektedir. Bu fazla olan karbonhidrat zincirleri moleküler ağırlığı da arttırmaktadır (9-11, 15, 16).

hCG'nin glikoprotein yapısında mevcut olan karbonhidratlar fruktoz, galaktoz, mannoz, galaktozamin, glukozamin ve sialik asit olup biyolojik yarı ömrü uzatmada rol oynayan en önemli yapısal molekül içerdiği sialik asittir. Sialik asit içeriği sayesinde yarı ömrü LH'ya göre 12 kat daha fazla olup 24 saat civarındadır (8).

2.3.2. Serbest β hCG Kaynağı ve Fonksiyonu

hCG'nin en önemli kaynağı trofoblast hücreleridir. Ancak çok küçük miktarlarda pituitar bezden ve nontrofoblastik malignitelerde de salgılanabilmektedir. Bu nedenle hCG seviyesinde gebelikte, trofoblastik malignitelerde artış beklenirken nontrofoblastik malignitelerde de artış görülebilir.

hCG tüm insan dokuları tarafından sentezlenebilir ancak esas salınım yeri plasentada sinsityotrofoblastlardır. Sinsityotrofoblastlar sitotrofoblast hücrelerinin proliferasyonu ve diferansiasyonu ile oluşurlar. Sinsityotrofoblastların birçok görevi mevcut olmakla birlikte plasental progesteron üretimi başlayıncaya kadar korpus luteumdan progesteron üretimini sağlayan regüler hCG'yi sentezlerler. Regüler hCG aynı zamanda myometrial spiral arter anjiogenezisinde rol oynamaktadır (17-20).

Hiperglikoze hCG formu da sinsityotrofoblastlar tarafından sentezlenmekte olup postkonsepsiyonel ilk 2 hafta içerisinde, yani implantasyon oluşmakta iken sentezlenen temel hCG formudur (21-24). Hiperglikoze hCG formu trofoblastların uterin duvar içerisine intersitisyel invazyon yapmasında ve

spiral arterlere endovasküler invazyon yaparak, yüksek akımlı düşük dirençli damarlar oluşturmada rol oynamaktadır (25-29).

2.3.3. hCG'nin Metabolizması

Sirkülasyondaki hCG'nin büyük kısmı karaciğer tarafından yaklaşık %20'lik bir kısmı da böbrekler tarafından atılır. Atılım sırasında hCG'nin majör kısmı subunitlere parçalanarak, nicked formlar özellikle hCG β cf'lar oluşur (30, 31). İdrarda hCG β cf oranı erken gebelikte düşük seyrederken 5. haftadan itibaren hCG'yi geçmeye başlar. İkinci trimesterde ise idrarda immünreaktif hCG'nin yaklaşık %80'i hCG β cf'dir (32).

2.3.4. Trizomiler ve β hCG

β hCG hem birinci hem de ikinci trimester tarama testlerinde ölçülebilen tek sensitif maternal serum belirteçidir. β hCG değerleri tipik olarak etkilenmiş Down Sendromu fetus taşıyan gebelerde yüksektir. β hCG'nin total ve serbest formları ölçülebilir. Serbest β hCG 9 hafta 0/7 gün ile 11 hafta 6/7 gün arasında efektif iken, total β hCG 11 hafta 0/7 gün ile 13 hafta 6/7 gün arasında daha efektiftir. Ancak 11 hafta 0/7 gün ile 13 hafta 6/7 gün arasında PAPP-A ve NT ile birlikte değerlendirildiğinde serbest β hCG'nin total β hCG'ye göre daha anlamlı olup olmadığı ile ilgili ortak bir karar yoktur (33-36).

Etkilenmemiş gebeliklerle karşılaştırıldığında Down Sendromu ile etkilenen gebeliklerde ikinci trimesterde bakılan β hCG değerleri 2 MoM civarındadır. Birinci trimester serbest β hCG MoM değeri 1,8 iken, total β hCG

değeri 1,4 MoM civarındadır. Trizomi 13 ve 18'de anne serumundaki serbest β hCG düzeyi azalır (37).

2.3.5. Gebelik Komplikasyonları ve β hCG

Birinci trimester serbest β hCG değerlerinin son derece düşük olması olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili bulunmuştur. Birinci trimester serbest β hCG MoM değeri 5. persentilin altında seyreden gebelerde (< 0,38 MoM) 20. Gebelik haftasından önce %1-4 oranında gebelik kaybı riski mevcuttur. Bu risk β hCG MoM değeri azaldıkça artmaktadır. Serbest β hCG değerinin 1. persentilin altına inmesi (<0.21 MoM) intrauterin gelişme geriliği riskinde anlamlı artış ile ilişkilidir (38-41).

Gebelikte tarama testi markerlarından β hCG değerlerinin yüksek olması ile ilişkili gestasyonel trofoblastik hastalık olması haricinde olumsuz bir sonuç bildirilmemiştir (40, 42, 43).

2.4. PAPP-A (PREGNANCY ASSOCIATED PLASMA PROTEİN-A)

2.4.1. PAPP-A Tanımı

PAPP-A ilk defa 1974 yılında Lin ve ark. tarafından tanımlanmış olup gebe kadınların plazmasında yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve gebelikle ilişkili olduğu düşünülen dört adet proteinden birisidir (44). PAPP-A'ya azalan ilgi Brambati ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda Down sendromu ile etkilenmiş gebeliklerin doğumu sonrasında PAPP-A'nın düşük seyrettiğinin öne sürüldüğü bir çalışmayla tekrar artmıştır (45). 1990'lı yıllarda insulin like growth

factor binding protein 4 (IGFBP4)'e karşı proteaz aktivitesi olan ve bu aktivitesi için IGF I ve IGF II'ye gereksinim duyan bir protein bildirildi (46-48). 1999'da Lawrance ve ark. tarafından bu proteinin insan hücre fibroblastlarından izole edilerek PAPP-A olduğu bildirildi (49). Bundan sonraki dönemlerde yapılan çalışmalar PAPP-A'nın sadece gebelikle ilişkili olmadığını ve overlerde granüloza hücreleri, plasentada trofoblastlar ve damar düz kası gibi birçok bölgeden salındığını göstermiştir (49-53).

2.4.2. PAPP-A'nın Yapısı

Yapılan ilk çalışmalarda PAPP-A'nın yaklaşık 750-820 kDa moleküler ağırlığında ve izoelektrik noktası $PI=4,4$ olan yüksek molekül ağırlıklı homotetramerik glikoprotein olduğunu bildirilmiştir (44, 54). Ancak Lin ve ark. gebe kadın plazmasından elde ettikleri PAPP-A'nın yeterli purifikasyon ve karakterizasyonu sonrasında her bir monomerinin yaklaşık 200 kDa ağırlığında birbiriyle aynı 2 subunitten oluştuğu dimerik yapılı bu molekülün 800 kDa ağırlığında makromoleküler bir glikoprotein olduğunu göstermişlerdir (44).

Günümüzde PAPP-A'nın gebe serumunda EMBP proformu ile birlikte yaklaşık 500 kDa ağırlığında heterotetramerik 2:2 kompleksi oluşturduğu gösterilmiştir ve bu kompleks PAPP-A/proMBP olarak adlandırılmıştır (55). Gebe olmayan bireylerde ise PAPP-A 400 kDa homodimer olarak gözlenmiştir (56).

PAPP-A geni insan kromozomunda 9q33.1 geninde lokalizedir (57). PAPP-A'nın aminoasidi dizilimi parsiyel protein dizilimleri ve klonlanmış cDNA serilerinden tespit edilmiştir (58).

PAPP-A cDNA dizisi serum formunun 22 rezidü sinyal peptit ve 58 rezidü içeren bir preproteinden oluştuğunu göstermiştir. PAPP-A polipeptidinin olgunlaşmış formu 547 aminoasit rezidüsü ve muhtemelen dolu olduğu varsayılan 14 adet N-glikozilasyon bölgesi içermektedir. 7 adet Ser rezidüsü tanımlanmış olup bu bölgelere glikozaminoglikanların yapıştığı varsayılmaktadır. Bunların bazıları dolu olmakla birlikte hiçbir galaktozamin bazlı karbonhidrat grubu mevcut değildir. PAPP-A subuniti tümü birbirine köprülenmiş 82 yarı-sistin rezidüsü içermektedir. Cys rezidüleri geniş kümeler halinde grup yapmaktadır (59, 60).

PAPP-A molekülü metalloproteinazların metzincin süperfamilyasına aittir (61). Bu süperfamilya da 4 zinc peptidaz familyası yer almaktadır. Bunlar; actacinler, reprotinler, serrazinler ve matris metalloproteinazlar (MMP veya matrixinler) olup PAPP-A yeni metzincin familyası olan pappalinlerin ilk üyesi olarak düşünülebilir. Metzincinler yapısında uzamış zinc-binding motif içermektedir. Bunun yanı sıra tüm üyeler superimpoze olabilen “met turn”ün bir parçası olarak sıkıca korunmuş metionin rezidülerini paylaşırlar. Tüm metzincin katalitik bölgelerinin tek beta sheet oluşturan 5 adet beta-strand ve 3 adet a-helice içerdiği bilinmektedir. Aktif bölge beta sheet in dış kenarında iki yarı parçanın arasındaki yarıda uzanmaktadır (62).

PAPP-A molekülü daha önce bahsedilen metzincin süperfamilyasındaki 4 üyeden farklı olmasına rağmen metzincin metalloproteinaz süperfamilyasıyla ortak dizilere sahiptir.

PAPP-A molekülünde ortaya çıkarılan ve Zn^{2+} bağladığı varsayılan bu alanın matrix metalloproteinazlarda ve diğer proteinazlarda bulunan aktif Zn^{2+} bölgesi ile oldukça benzer olduğu gözlenmiştir (59). İlginç olarak PAPP-A'da yer alan zinc motif ile korunmuş Met rezidüleri arasındaki mesafe 63 aminoasit iken diğer metzinclerde bu mesafe daha kısa olup 7-44 arasındadır (62).

Uzamış zinc binding motifine ek olarak PAPP-A'nın C terminal parçası short consensus repeat (SCR) ile ilişkili olan yaklaşık 60 rezidü içeren beş motif içermektedir. SCR içeren proteinler plazma ve membran proteinlerini içeren 3 sınıfı kapsar. Sınıf 1 SCR kompleman sisteminden, Sınıf 2 SCR ise selektinlerden oluşur. PAPP-A ise bu iki sınıftan farklı olup Sınıf 3 olarak tanımlanmıştır (59). Daha da ötesi PAPP-A molekülü lin-notch repeat (LNR) ile ilişkili olan yaklaşık 26 rezidü içeren 3 motif içerir ki bu motifler erken doku farklılaşmasında görevi olan homeotik gen ürünlerinde bulunan LNR'ler ile benzerdir. PAPP-A monomer şekli karakteristik motifleri ile birlikte Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. PAPP-A monomerinin karakteristik motifli şeması. SCR – short consensus repeats, LNR- lin notch repeats

PAPP-A'nın sekonder yapısı da öncesinden bildirilmiştir (63). Sekonder yapısal elemanlar olan beş adet β strands (S1-S5) ve üç adet α -helice (HA-HC) PAPP-A'nın proteolitik parçası için tanımlanmış olup tüm metzincinlerde ortak

elemanlardır. Bu elemanlara ek olarak a-helice'ler olan H-i, H-ii, H-iii'nin sırasıyla S2 ve S3, S3 ve S4, S4 ve S5 arasına yerleştiği tahmin edilmiştir. Ancak H-ii ve H-iii helice bilinen metzincinlerde yer almazlar (Şekil 2).

-S1-----HA—S2—H-i—S3--H-ii—S4—H-iii---S5—HB—Zn-----Met turn—HC---

Şekil 2. PAPP-A'nın proteolitik kısmının öngörülen sekonder yapısı (63)

In vivo ortamda PAPP-A intraselüler klivajın ardından aktif proteinaz olarak salgılanmaktadır. PAPP-A molekülünün diğer parçaları, büyük olasılıkla proteolitik parçanın C- terminal bölgesi düzgün katlanma ve sekresyonda önemli rol oynamaktadır (56).

Genbank, MIPSX ve Swissport databazlarında mevcut olan dizilimlerle PAPP-A'nın nükleotid ve aminoasit dizilimleri arasında herhangi bir benzerliğe rastlanmamıştır (59). Ancak 2000 yılında Farr ve ark plasenta cDNA'larından yeni bir cDNA klonladılar. Bu cDNA'nın insan proteinine benzer bir PAPP-A kodlamakta olduğunu göstererek bu moleküle PAPP-E adını verdiler. Bu molekülün aminoasit dizilimi ile PAPP-A'nın aminoasit dizilimi benzemektedir. PAPP-E geni 1. Kromozomda yer almaktadır ve baskın olarak plasentada eksprese edilmektedir (64). Başka bir çalışma grubu aynı proteini PAPP-A2 olarak adlandırdılar (65). PAPP-A2 ve PAPP-E birlikte pappalizinler olarak adlandırılan ve metalloproteinazların metzincin süperfamilyasının beşinci ve yeni familyasını meydana getirmektedirler (63, 65).

Dolaşan PAPP-A EMBP'nin proformu ile disülfid köprüleri ile kompleks olarak bulunur (55). Bu komplekse PAPP-A/proMBP kompleksi adı verilir. Dolaşımdaki PAPP-A'nın bileşenlerine bakılınca tahminen 15 ya da 16 rezidü sinyal peptid içeren 222 rezidülü preproMBP den oluştuğu görülür. MBP'nin 207 rezidüden oluşan proformu 117 rezidülü matür MBP'yi oluşturur. Pro parçası asidik (PI=4,0) ve aşırı miktarda ve heterojen şekilde glikolize olmasına rağmen MBP aşırı bazik (PI=11) ve nonglikolizedir (66, 67). ProMBP memeli hücreleri için oldukça sitotoksik olan MBP formuna göre daha az toksiktir. Bu hücrelerde eozinofil infiltrasyonu ile doku hasarına neden olabilir. MBP proformu plasenta tarafından da salgılanıp dolaşıma katılır (67, 68). Gebe serumunda PAPP-A'ya oranla proMBP aşırı miktarda bulunmaktadır (69).

2.4.3. PAPP-A Sentezi

Gebelikte hem PAPP-A'nın hem de proMBP'nin sentez yeri plasentadır. PAPP-A mRNA'sı trofoblast-derive septal X hücreleri ve sinsityotrofoblastlarda yer almaktayken, proMBP mRNA'sı sadece plasental X hücrelerde yer almaktadır (70-72). Plasentadaki proMBP ve PAPP-A mRNA oranı gebelik süresince değişmektedir. Her iki mRNA tipi de ilk trimester plasentasında term plasentasına göre düşük bulunurken ilerleyen dönemde PAPP-A mRNA'sının daha hızlı arttığı görülür (73). Bu bulgu PAPP-A ve proMBP serum seviyelerinin oranları ile uyumludur. Birinci trimesterde proMBP fazlalığı 10 kat fazla iken üçüncü trimesterde bu değer 4 kata kadar iner (69).

Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu ile yapılan değerlendirmeler sonucunda plasentadakinden çok daha az olmasına rağmen hem PAPP-A'nın hem proMBP mRNA'larının birçok reproduktif ya da non reproduktif dokuda bulunduğunu göstermiştir (73). Araştırmacılar PAPP-A ve proMBP mRNA'sının plasentaya ek olarak postmenopozal kadınların üreme sisteminde, örneğin overler, tuba uterina, endometrium ve myometriumdaki sentezlendiğini göstermişler. Aynı zamanda her iki molekülün sentezi üreme sistemine ait olmayan mesela böbrek, kolon, kemik iliği hücresi, meme ve meme kanseri hücrelerinde de gösterilmiştir. Aynı zamanda PAPP-A sentezinin IGF bağımlı IGFBP4 proteinaz aktivitesi olduğu bilinmekte olan hücrelerde mesela osteoblastlar, kemik iliği stromal hücreleri, granüloza hücreleri ve vasküler düz kas hücrelerinde de yapıldığı gösterilmiştir (73).

Düşük spesifik poliklonal antikorlar kullanılarak yapılan immünohistokimyasal çalışmalar çok farklı PAPP-A reaktif hücre tipleri ortaya koymuştur. PAPP-A pozitifliği mezenşimal orjinli olan 3 değişik spesifik hücre çeşidini kapsar. Bunlar; endokrin hücreler, hepatositler ve hematopoetik hücrelerdir. Pozitif epitelyal hücreler sindirim sisteminde ve genitoüriner sistemde bulunmaktadır. En güçlü ve tutarlı immünohistokimyasal reaktiviteyi Leydig hücreleri gösterir. Genital sistem harici organlarda çok çeşitli PAPP-A reaktif hücreler mevcuttur. Tüm bu hücrelerin ortak özelliğine bakılırsa; erişkin organlardan çok fetal organlarda olmaları, sekretuar dokulara oranla proliferatif dokularda olmaları, matürden fazla immatür hücrelerde bulunmalarıdır (74).

2.4.4. PAPP-A'nın Fonksiyonu

PAPP-A'nın fonksiyonu keşfedildiği yıl olan 1974'ten 1999'a kadar anlaşılamamıştır. Geçmişte PAPP-A'nın çeşitli görevlerde rol aldığı öne sürülmüş olsa da PAPP-A gebe serumunda insülin benzeri büyüme hormonu bağlayıcı protein (IGFBP) proteazı olarak baskın gözükmemektedir. Lawrance ve ark. 1999'da insan fibroblastlarından elde ettikleri IGF bağımlı IGFBP-4 spesifik proteazı PAPP-A olarak tanımladılar (49). PAPP-A spesifik olarak IGFBP-4'ü keser ve IGFBP'e bağlı olarak bulunan ve birçok hücrede büyüme, proliferasyon ve diferansiyasyonda rol oynayan IGF'ni serbestleştirerek biyolojik aktivitesini artırır, ek olarak IGFBP-5'in de kesilmesine yardımcı olur (51, 56).

PAPP-A'nın fonksiyonu incelenirken proMBP ile ilişkisi göz önünde bulundurulmalıdır. PAPP-A ile gebe serumunda bulunan PAPP-A/proMBP kompleksi karşılaştırıldığında proteolitik aktivitede 100 katlık fark olduğu gözlenmesi ile proMBP'nin in vivo proteaz inhibitörü olduğu anlaşılmıştır. Gebe serumunda ve plasentasında serbest PAPP-A %1 gibi çok düşük bir oranda bulunmaktadır ancak bu miktardaki serbest PAPP-A'nın bile PAPP-A/proMBP'ye oranla çok daha yüksek spesifik aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Gebe serumunda proMBP ile birlikte bulunan PAPP-A'nın aktivitesi proMBP tarafından kısmen baskılanmaktadır ki bu da proMBP'nin eozinofil lökositler dışındaki fonksiyonunu göstermektedir (56).

Gebe serumunda yüksek seyreden baskılanmamış PAPP-A'nın dolaşımda yol açabileceği fazlaca IGFBP-4 proteaz aktivite artışı nedeniyle proMBP'nin

inhibitör etkisinin önemi büyüktür. Serbest PAPP-A'nın etkisi ile IGFBP-4'ün alıılmadık artışı plasental gelişme açısından önemli olabilir (56).

Belirli hücrelerin proliferasyonu otokrin ve parakrin etki yolu ile PAPP-A salgılayarak ve sonuçta insülin benzeri büyüme hormonu artışına yola açarak uyarılabilir (56).

Yapılan in vitro PAPP-A regülasyonu çalışmalarında insan fibroblastında PAPP-A yapımının tümör nekroz faktör (TNF) α ve interlökin (IL) β gibi doku hasarı ile açığa çıkan proinflamatuvar sitokinler tarafından uyarıldığı gözlenmiştir (75). Aynı zamanda bu proinflamatuvar sitokinler insan osteoblast kültüründe de PAPP-A yapımını uyarmaktadır (76). Ancak bu kültür ortamından TGF- β , PAPP-A yapımını en fazla uyaran faktör olup kemik yapımını kolaylaştırır (77).

PAPP-A'nın koroner arter düz kas hücresindeki yapımında da IL-1 β , TNF- α ve aterosklerotik plakla ilişkisi olan IL-6 gibi sitokinlerin etkisi vardır (78).

PAPP-A'nın insan ve domuz hücrelerine ait vasküler düz kas hücreleri tarafından ekspresyonu gözlenmiş olup PAPP-A'nın in vivo yapımının özellikle koroner anjioplasti sonrası neointimal hiperplazi aşamasında pik yaptığı izlenmiştir (52). PAPP-A'nın doku rejenerasyonunda da etkisinin olduğu in vivo gösterilmiştir (79). In vivo ortamda PAPP-A'nın fetal gelişimde önemini gösteren bir çalışma PAPP-A geni bloke edilmiş fareler üzerinde yapılmıştır. PAPP-A geni bloke edilen fareler postnatal dönemde normale göre %40 oranında gelişme geriliği göstermiştir (80). PAPP-A geni bloke edilmiş farelerde yapılan başka bir çalışmada da PAPP-A'nın kırık iyileşmesine hızlı cevap verilen ilk aşamalarda önemli rol oynadığı ve eksikliğinde kemik kırıklarının zor iyileştiği gösterilmiştir (81).

2.4.5. Gebelikte PAPP-A

Gebelik süresince PAPP-A düzeyi plazmada artmakta olup termde en yüksek seviyeye ulaşır. Normal bir gebelikte trofoblastlar desidual invazyon yaparlar ve küçük müköler maternal spiral arterleri daha büyük ve elastik hale getirerek kan akımını artırırlar. Bu mekanizmada IGF moleküllerinin etkisi mevcut olup PAPP-A bu IGF moleküllerinin oluşmasında rol oynamaktadır. Serbest IGF moleküllerinin oluşmasında meydana gelen bir eksiklik sonucunda yetersiz plasental perfüzyon ve bunun yol açtığı gebelik komplikasyonları meydana gelebilir (3, 49, 80, 82).

2.4.6. Gebelik Komplikasyonları ve PAPP-A

Spontan Abortus ve PAPP-A

Abortus 20. gebelik haftası tamamlanmadan önce gebeliğin sonlanmasıdır. Erken gebelikte en sık gözlenen komplikasyondur. Klinik olarak tanımlanmış gebeliklerde %8-20 oranında gözlenmektedir. Bunların %80'i ise 12 haftadan önce gözlenmektedir (83). Düşük PAPP-A değerlerinin spontan abortus ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (84, 85). Maternal serum PAPP-A seviyesinin fetal kardiyak aktivite olmadığı durumlarda azaldığı gözlenmiştir. Spontan abortusun klinik olarak gözlenmesinden haftalar önce anormal serum marker düzeyleri tespit edilmektedir. Yapılan başka bir çalışmada da vajinal kanama ile başvuran ve fetal canlılığı ultrasonografik olarak belirlenmiş olan 128 gebede bakılan maternal serum PAPP-A seviyelerinin düşük olduğu gözlenmiş ancak bu değerlerin prediktif değerinin %18,7 olduğunu belirtmişlerdir. Ruge ve ark. yaptığı bu çalışmada abortus imminens tanısı koyulan hastaların başvuru

anındaki anormal PAPP-A deęerlerinin prognozu deęerlendirilmesinde prediktif deęeri dūşüktür (86).

Preeklampsi ve PAPP-A

Spencer ve ark. tarafından yapılan çalışmada PAPP-A değerlerinin gebelik komplikasyonları ile ilişkisi bakılmış ve preeklamptik gebelerde PAPP-A değerleri anlamlı derecede dūřük bulunmuştur (0,844 MoM) (42). Bařka bir çalışmada da 5297 hastada bakılan serum PAPP-A MoM değerlerinin proteinüri ile seyreden ve seyretmeyen gebelikle ilişkili hipertansiyonda anlamlı derecede dūřük olduğu gōsterilmiřtir (87).

Diabetik Gebelik ve PAPP-A

Kulaksızıoğlu ve ark. tarafından yapılan gestasyonel diyabet tanısı koyulmuş 60 gebe ve kontrol grubu olarak ele alınan 60 gebeden oluşan çalışma sonuçlarına gōre birinci trimester serum PAPP-A MoM değerleri gestasyonel diyabet tanısı koyulan gebelerde anlamlı olarak dūřük bulunmuştur ($p=0,034$) (88). Lovati ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise dūřük PAPP-A değerleri ile gestasyonel diyabet arasında kuvvetli bir ilişki tespit edilmiş olup insülin tedavisi gerektiren grupta bu değerlerin daha da dūřük olduğu gōzlenmiřtir (89).

Fetal Gelişme Bozuklukları ve PAPP-A

IUGG, SGA ve DDA ile PAPP-A arasındaki ilişkiyi destekleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. PAPP-A'nın fetal gelişme ile bağlantısı IGF sistemindeki aktivitesine dayanmaktadır. IGF'ler aktif ya da bağlı olmayan

formlarında sinyalleri aktive ederler. Ancak genellikle dolaşımında bağlı formda bulunmaktadırlar. PAPP-A IGFBP4 için proteaz rolü oynamaktadır. Bu etkisi sayesinde IGF'ler dolaşımında serbest kalarak mitojenik sinyalleri oluşturabilmektedirler (49, 70). PAPP-A'nın yüksek konsantrasyonları gelişmede rol oynayan IGF'nin aktivitesini arttırmaktadır. Düşük konsantrasyondaki PAPP-A molekülleri ise bunun aksine IGF'nin bağlı olarak bulunan formunu arttırmaktadır (90). PAPP-A düşüklüğü ile gelişme bozuklukları arasındaki anlamlı ilişkinin sebebi bu şekilde açıklanmaktadır.

Konjenital Anomalili Gebelikler ve PAPP-A

Trizomi 21'li fetüs varlığında PAPP-A seviyesi ciddi anlamda düşük gözlenmektedir. PAPP-A Down sendromu taraması için sadece birinci trimesterde marker olarak kullanılmaktadır (91). Trizomi 21'den sonra en sık görülen otozomal trizomi trizomi 18 olup çok az gebelik canlı doğumla sonuçlanmaktadır (92). Gestasyonel yaş ilerledikçe trizomi 18 vakalarında da medyan PAPP-A MoM değerleri azalmaktadır (93).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma 1 Mayıs 2011- 1 Mayıs 2012 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na birinci trimester trizomi tarama testi için başvurmuş 1000 tekil gebeliği olan hasta başvuru anından itibaren takibe alınarak yapılmıştır. Çalışma için, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 27.04 2011 tarih ve 99 karar no ile onay alınmıştır. Tüm hastaların demografik bilgileri, birinci trimester tarama testi serum belirteçlerinden serbest β hCG ve PAPP-A MoM değerleri kaydedilmiştir. Çalışmaya alınan gebeler son adet tarihine göre 10 hafta 1 gün ile 13 hafta 6 gün arasındaki gebelik haftasında olan ve tek canlı fetüs izlenen gebelerdir. Kromozomal ya da yapısal anomalisi olan fetüsler çalışmadan dışlanmıştır.

Hastalar gebelik süresince takip edilerek doğumun gerçekleştiği hafta, doğum şekli, cinsiyeti, doğum kilosu, abortus imminens, abortus, preterm eylem, preterm doğum, preeklampsi, gestasyonel diyabet, intrauterin gelişme geriliği, intrauterin eksitus, açısından değerlendirilerek karşılaştırılmıştır.

Abortus 20. Gebelik haftasından önce spontan doğumla sonlanan gebelikler olarak tanımlanmıştır. Preeklampsi 20. gebelik haftası sonrası sistolik/diastolik kan basıncının 140/90 mmHg üzerinde ve toplanan 24 saatlik idrarda proteinüri miktarının 300 mg üzerinde seyretmesi olarak tanımlanmıştır. Tüm hastalara gestasyonel diyabet için 24-28. haftalar arasında rutin olarak 2. trimester taraması yapılmıştır. Diyabet tanısı American Diabetes Association kriterlerine göre tanımlanmıştır (94). 50 gram glukoz yükleme testinde bakılan 1.

Saat kan şekeri >140 mg/dL olması anormal olarak değerlendirilmiştir ve takiben 100 gram glukoz tolerans testi yapılmış ve normal değerler ise sırasıyla açlık, 1. 2. 3. saat tokluk olmak üzere 95, 180, 155, 140 olarak belirtilmiştir. Gestasyonel yaşa göre küçük bebek (SGA) ultrasonografi ile tahmini fetal ağırlığı gebelik haftasına göre 10. persentil altında olan yenidoğanları tanımlamak için kullanılırken, gestasyonel yaşa göre büyük bebek (LGA) ise doğum ağırlığı gestasyon haftasına göre 90. persentilin üstünde olan yenidoğanları tanımlamada kullanılmıştır. Preterm doğum 37. haftadan önce uterin kontraksiyonlara eşlik eden servikal dilatasyon ve efasmanla doğumun gerçekleşmesi olarak tanımlanmıştır.

Çalışmada değerlendirilen PAPP-A ve serbest β hCG düzeyleri immulite 2000 otoanalizöründe hazır kitler (Siemens) kullanılarak analiz edilmiştir. Bu yöntem solid faz kemiluminesan immunassay temeline dayanmaktadır. Kullanılan tarama programı ise Prisca'dır (5.0 versiyonu).

Çalışma verileri SPSS 15.0 bilgisayar paket programına girilerek analiz edilmiştir. İstatistiksel analiz olarak tanımlayıcı istatistikler (frekans, yüzde dağılımı, ortalama, ortanca, persentil.vb.) kullanılmıştır. Yansıra ölçüm değerlerinin karşılaştırılmasında Independent T-testi ve Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Bağımlı değişkenlerimiz olan PAPP-A MoM ve serbest β hCG MoM ile diğer parametreler arasındaki ilişki ise korelasyon testi ile bulunmuştur. Ortalamalar ortalama \pm standart sapma ile ortancalar ise min-max değerleri ile birlikte verilmiştir. %95 güven aralığında (GA)=1 anlamsız, $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. OR (tahmini rölatif risk) değerleri ise Epi info 6.0 bilgisayar programında hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 1000 hasta dahil edilmiş olup 890 hasta üzerinden değerlendirme yapılmıştır. 110 hasta çeşitli nedenlerden dolayı çalışma dışı kalmıştır. Bunlar arasında hastaların dış merkezde doğumu gerçekleştirmesi, preterm prematur membran rüptürü olan hastalar yer almaktadır. Çalışma 1 Mayıs 2011 -1 Mayıs 2012 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniği tarafından gebelik takibi yapılan toplam 890 hasta ile yapılmıştır.

Tablo 1.Çalışmaya Alınan Hastaların Bazı Özelliklerinin Ortalaması ve Ortancası

	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Min-Max
Yaş (n=885)	29,46	5,13	29	16-44
Kilo (n=887)	65,13	11,455	64	34-117
Boy	162,9	12,4	165	53-180
Test haftası	11,78	0,8	12	10-13
BhCG MoM	1,23	0,88	1	0,14-9,78
PAPP-A MoM	1,17	0,66	1,04	0,09-5,88
NT MoM	0,85	0,23	0,82	0,07-3,93
Doğum haftası	37,9	2,93	38	12-42
Doğum kilosu	3222	531	3250	170-4730

Hastaların yaşları 16 ile 44 arasında değişmekte olup ortalama yaş 29.46 ± 5.13 'tür. Çalışmaya alınan olguların boyları 148 ile 180 cm arasında değişmekte olup ortalama boy $162,89 \pm 12,4$ cm dir. Kiloları 34 ile 117 arasında değişmekte olup ortalama $65,1 \pm 11,4$ gr'dır. Test haftaları 11,1 ile 13,8 arasında değişmekte olup ortalaması $11,7 \pm 0,8$ haftadır.

Hastaların gravidaları 1 ile 12 arasında değişmekte olup ortalama $2,1\pm 1,1$ medyan değeri 2'dir. Pariteleri 0 ile 4 arasında değişmekte olup ortalama $0,6\pm 0,7$ medyan değeri 0'dır. Yaşayan sayısı 0 ile 4 arasında değişmekte olup ortalama $0,5\pm 0,6$ medyan değeri 0'dır. Abortus sayıları 0 ile 4 arasında değişmekte olup ortalama $0,3\pm 0,7$ medyan değeri 0'dır.

Hastaların PAPP-A MoM değerleri 0,09 ile 5,88 arasında değişmekte olup ortalama değer $1,17\pm 0,66$ 'dır. Ortalama β hCG değeri ise $1,23\pm 0,88$ olup 0,14 ile 9,78 arasında değişmektedir. NT MoM değerleri 0,07 ile 3,93 arasında olup ortalama değer $0,85\pm 0,23$ 'tür.

Tablo 2. Obstetrik komplikasyonların insidansı

	N	Vakaların yüzdesi (%)
Abortus imminens	95	10,7
Abortus	9	1
Preterm eylem	160	18
Preterm doğum	67	7,5
Gestasyonel hipertansiyon	53	6
Gestasyonel diyabet	78	8,8
Düşük doğum ağırlığı	53	6
SGA	35	3,9
LGA	181	20,3
>4000 gram doğum	39	4,4
Oligohidramnion	24	2,7
İntrauterin fetal ölüm	9	1
İntrauterin gelişme geriliği	19	2,1

Olgularda ortaya çıkan obstetrik komplikasyonların insidansına bakıldığında 95 hastada abortus imminens (%10,7), 9 hastada ikili test sonrasında abortus (%1), 67 hastada preterm doğum (%7,5), 53 hastada gestasyonel

hipertansiyon (%6), 78 hastada gestasyonel diyabet (%8,8), 53 hastada düşük doğum ağırlığı (%6), 35 hastada gestasyonel yaşa göre küçük bebek (%3,9), 181 hastada gestasyonel yaşa göre büyük bebek (%20,3), 39 hastada 4000 gram üzeri doğum (%4,4), 24 hastada oligohidramnion (%2,7), 9 hastada intrauterin fetal ölüm (%1), 19 hastada intrauterin gelişme geriliği (%2,1) gelişmiştir.

Hastaların komplikasyon oranları ile serum markerları arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla serbest β -hCG ve PAPP-A MoM değerleri persentillere ayrılarak bu değerlerdeki komplikasyonların oranları karşılaştırılmıştır.

Tablo 3. MoM değerlerinin persentillere göre karşılığı

Persentil	PAPP-A (MoM)	serbest β -hCG (MoM)
1	0,26	0,26
3	0,35	0,35
5	0,42	0,40
10	0,52	0,50
25	0,73	0,70
50	1,04	1
75	1,47	1,49
90	1,97	2,21

Kötü obstetrik komplikasyonlarla en ilişkili parametrenin düşük PAPP-A MoM değeri olduğu gözlenmiştir. PAPP-A MoM değeri 10 persentil, 5 persentil ve 1 persentil'e denk gelen aralıklarda anlamlı olarak artan gebelik komplikasyonları gözlenmiş olup Tablo 4, 5 ve 6'da belirtilmiştir.

Tablo 4. 10.persentil altı PAPP-A MoM değerleri ve kötü obstetrik sonuçlarla ilişkisi

	Odds ratio	≤ 10 .persentil	
		95%CI	P value
Abortus imminens	1.45	0.73-2.82	0.24

Abortus	1.58	0.41-5.43	0.55
Preterm eylem <37 hafta	1.76	1.03-2.99	0.02
Preterm doğum <37 hafta	1.67	0.77-3.55	0.15
Preterm doğum <32 hafta	3.46	1.28-9.03	0.01
İntrauterin ölüm	7.24	1.60-31.68	0.001
Gestasyonel HT	1.17	0.43-2.96	0.72
Preeklampsi	0.5	0.02-3.58	0.49
Gestasyonel DM	1.56	0.74-3.20	0.19
SGA	6.91	3.17-14.94	0.001
DDA	3.19	1.54-6.49	0.001
IUGG	1.7	0.39-6.37	0.39

DDA: Düşük doğum ağırlığı

Tablo 5. 5.persentil altı PAPP-A MoM değerleri ve kötü obstetrik sonuçlarla ilişkisi

	Odds ratio	≤5.persentil	
		95%CI	P value
Abortus imminens	1.50	0.59-3.61	0.34
Abortus	2.24	0.32-13.67	0.43
Preterm eylem <37 hafta	2.81	1.43-5.46	0.001
Preterm doğum <37 hafta	1.62	0.54-4.50	0.32
Preterm doğum <32 hafta	4.71	1.47-14.1	0.009
İntrauterin ölüm	9.42	1.80-44.32	0.001
Gestasyonel HT	1.14	0.27-4.02	0.82
Preeklampsi	0	0-5.04	0.31
Gestasyonel DM	2.42	0.99-5.68	0.02
SGA	5.28	1.96-13.73	0.001
DDA	4.33	1.82-10.07	0.001
IUGG	2.23	0.55-8.04	0.28

Tablo 6. 1.persentil altı PAPP-A MoM değerleri ve kötü obstetrik sonuçlarla ilişkisi

	Odds ratio	≤1.persentil 95%CI	P value
Abortus imminens	3.38	0.45-19.97	0.12
Abortus	16.85	2.02-112.9	0.007
Preterm eylem <37 hafta	9.13	1.65-48.31	0.002
Preterm doğum <37 hafta	3.02	0.34-26.33	0.30
Preterm doğum <32 hafta	4.1	1.79-8.62	0.01
İntrauterin ölüm	4.6	5.55-38.9	0.001
Gestasyonel HT	0	0-18.4	0.56
Preeklampsi	0	0-56.8	0.73
Gestasyonel DM	2.57	0.29-22.5	0.38
SGA	16.46	1.85-126	0.001
DDA	16.36	2.56-104	0.001
IUGG	0	0-45.75	0.71

PAPP-A MoM değerleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkiye PAPP-A değerlerini persentillere ayırarak baktığımızda PAPP-A değerleri 5. ve 10. persentil arasında olduğunda preterm eylem, 32 hafta altı preterm doğum, intrauterin fetal kayıp, gestasyonel diyabet, LGA, SGA, DDA ve IUGG ile ilişkili olduğu gözlenmekte ve p değerleri anlamlı çıkmaktadır ($p<0.05$). PAPP-A 1. ve 5. persentil arasında iken saydığımız gebelik komplikasyonlarına ek olarak gestasyonel diyabet ile de anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak PAPP-A değerleri 1. persentilin altında iken gestasyonel diyabet ile anlamlı bir ilişki olmadığı gözlenmiş bunun yanında abortus ile anlamlı birliktelik gözlenmiştir. PAPP-A düşüklüğü ile anlamlı olarak artış gösteren komplikasyonlar tablolar ile ayrıca değerlendirilmiştir.

Tablo 7. Preterm eylem (<37 hafta) ile PAPP-A MoM düşüklüğü arasındaki ilişki

PAPP-A MoM	Total	Cases	<i>p</i>
≤0.26 (1.persentil)	9	5	0.007
≤0.42 (5.persentil)	47	17	0.002
≤0.52 (10.persentil)	91	24	0.03
≤0.73 (25.persentil)	226	45	0.423

PAPP-A MoM değerlerini persentillere göre ayırıp baktığımızda 25. persentil altına denk gelen PAPP-A MoM değerleri ile preterm eylem arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Ancak PAPP-A MoM değerleri 10. persentilden aşağı düştükçe preterm eylem ile arasındaki ilişki anlamlı şekilde artmaktadır.

Tablo 8. Preterm doğum (<32 hafta) ile PAPP-A MoM düşüklüğü arasındaki ilişki

PAPP-A MoM	Total	Cases	<i>p</i>
≤0.26 (1.persentil)	9	3	0,002
≤0.42 (5.persentil)	46	5	0,009
≤0.52 (10.persentil)	89	7	0,011
≤0.73 (25.persentil)	224	10	0,167

Preterm doğum ile PAPP-A MoM arasındaki ilişki 37 hafta altındaki preterm doğumlarda anlamlı gözlenmezken 32 hafta altında gerçekleşen doğumlarda anlamlı birliktelik gözlenmiştir ($p<0,05$).

Tablo 9. İntrauterin eksitus ile PAPP-A MoM düşüklüğü arasındaki ilişki

PAPP-A MoM	Total	Cases	<i>p</i>
≤0.26 (1.persentil)	9	3	0.00
≤0.42 (5.persentil)	47	3	0.01
≤0.52 (10.persentil)	91	4	0.009
≤0.73 (25.persentil)	221	5	0.053

İntrauterin eksitus ile PAPP-A MoM değerleri ilişkisine bakılınca persentil değerleri düştükçe anlam artmaktadır. Ancak 25. Persentil altında değerler sınırdadır çıkmıştır (p=0.053).

Tablo 10. SGA ile PAPP-A MoM düşüklüğü arasındaki ilişki

PAPP-A MoM	Total	Cases	p
≤0.26 (1.persentil)	6	2	0.022
≤0.42 (5.persentil)	44	7	0.001
≤0.52 (10.persentil)	86	14	0.000
≤0.73 (25.persentil)	220	22	0.000

SGA ile PAPP-A MoM değerlerinin düşük olması arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir. PAPP-A MoM değerleri düştükçe SGA'da anlamlı artış izlenmiştir (p<0.05).

Tablo 11. Düşük doğum ağırlığı (<2500 gram) ile PAPP-A MoM düşüklüğü arasındaki ilişki

PAPP-A MoM	Total	Cases	p
≤0.26 (1.persentil)	8	4	0.001
≤0.42 (5.persentil)	46	9	0.001
≤0.52 (10.persentil)	89	13	0.001
≤0.73 (25.persentil)	223	24	0.002

Doğum kilosu ile PAPP-A MoM değerlerinin düşüklüğü arasında doğru orantılı bir ilişki gözlenmiştir (p=0.001). PAPP-A MoM değerleri azaldıkça düşük doğum ağırlığı oranı da artmaktadır.

İkili test sonrası dönemde gebelikleri abortus ile sonuçlanan hastalara bakıldığında sadece 1. persentilin altında anlamlı ilişki gözlenmiştir. Sonuçlarımıza göre PAPP-A MoM değeri ≤0.26 olması ile abortus oranlarının arttığı gözlenmiştir.

Ancak 5. ve 10. persentil altında aynı ilişki gözlenmemiştir. Aynı şekilde gestasyonel diyabet oranı da sadece 1. ve 5. persentiller arasında anlamlı olarak artmıştır.

Tablo 12. Serbest β hCG MoM değerleri ile gestasyonel diyabet arasındaki ilişki

B hCG MoM	Total	Cases	<i>p</i>
≤ 0.26 (1.persentil)	10	1	0.609
≤ 0.40 (5.persentil)	43	9	0.01
≤ 0.50 (10.persentil)	94	18	0.001
≤ 0.70 (25.persentil)	228	31	0.006

Serbest β hCG MoM değerleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkiye bakıldığında gestasyonel diyabet ile anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 12). Bu değerler düştükçe gestasyonel diyabet oranının arttığı gözlenmiştir ($p < 0.05$). Ancak bu oran 1. persentilin altında çok belirgin değildir.

Bizim çalışmamızda birinci trimester taramasında bakılan serbest β hCG MoM düşüklüğü ile diğer komplikasyonlar arasında ilişki saptanmamıştır. Ayrıca birinci trimester taramasında bakılan serbest β hCG MoM ve PAPP-A MoM değerlerinin yüksekliğinin de gebelik komplikasyonları ile ilişkisi saptanmamıştır.

Çalışmamızda doğum kilosu ile PAPP-A MoM değerleri arasındaki korelasyona baktığımızda doğum kilosu ile arasında zayıf pozitif korelasyon izlenmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Doğum kilosu ile PAPP-A MoM değerleri arası korelasyon

	PAPP-A MoM	Doğum kilo
PAPPAMom		
Pearson Correlation	1	,150(**)
Sig. (2-tailed)		,000
N	890	872
Doğum kilo		
Pearson Correlation	,150(**)	1
Sig. (2-tailed)	,000	
N	872	872

Çalışma sonuçlarımıza göre anlamlı bulduğumuz parametreler ile normal popülasyondaki MoM değerlerinin ortalamalarını belirledik.

Tablo 14. PAPP-A MoM değerlerinin SGA olan ve olmayanlarda ortalama değerleri

SGA	N	Mean	Standart sapma
YOK	818	1,1980	0,66
VAR	35	,7489	0,45
TOTAL	853	1,1795	0,66

PAPP-A MoM değerleri SGA olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında SGA olan grupta ortalama PAPP-A MoM değeri $0,74 \pm 0,45$ iken SGA olmayan grupta $1,19 \pm 0,66$ olarak bulunmuştur.

Tablo 15. PAPP-A MoM değerlerinin DDA (<2500 gram) olan ve olmayanlarda ortalama değerleri

DDA	N	Mean	Standart sapma
YOK	821	1,198	0,66
VAR	53	0,894	0,57
TOTAL	874	1,180	0,66

Çalışmada DDA olan grupta ortalama MoM değeri $0,89 \pm 0,57$ olarak bulunmuş olup, DDA olmayan grupta $1,19 \pm 0,66$ olarak belirlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Down Sendromu taraması için yapılan birinci trimester tarama testlerinde bakılan serum belirteçlerinin gebelik komplikasyonları ile ilişkisini ortaya koymak amacıyla çok sayıda çalışma yapılmıştır (38, 40). Bizim çalışmamızın sonuçları da literatürde yapılmış çalışmaların bir kısmı ile benzerlik göstermektedir.

Çalışma sonuçlarımıza göre düşük PAPP-A MoM değerleri preterm eylem, 32 hafta altı preterm doğum, intrauterin fetal ölüm, SGA ve DDA, gestasyonel DM ve abortus ile ilişkili bulunmuştur. Buna ek olarak β hCG MoM değerlerinin düşük olması ile sadece gestasyonel diyabet arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

İlk kez Westergraad ve ark. tarafından 1983 yılında ilk trimester PAPP-A seviyelerinin düşük olduğu gebeliklerin kısa zaman içerisinde abortus ile sonuçlandığını gösterdikleri çalışmaları sonrasında düşük PAPP-A seviyeleri ile kötü gebelik sonuçları arasındaki ilişki önem kazanmıştır (85). Çalışmamızda da ikili tarama testi sonrası abortus gözlenen olgularda PAPP-A MoM değerlerinin 1. persentil altındaki değerleri ile abortus arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir. Abortus ile düşük PAPP-A MoM değerleri arasında ilişki olduğunu gösteren literatürde çalışmalar mevcuttur. Ong ve ark. 5297 hasta ile yaptıkları bir çalışmada düşük PAPP-A MoM değerleri ile abortus, gebelikle ilişkili hipertansiyon, gelişme geriliği ve gestasyonel diyabet ile anlamlı ilişki olduğunu

göstermişlerdir ancak aynı anlamlı ilişki spontan preterm doğum ile gösterilememiştir (87).

Çalışmamızda intrauterin fetal ölüm ile PAPP-A MoM değerlerinin düşüklüğü arasında anlamlı ilişki gözlenmiştir. 9 hastada intrauterin fetal ölüm gerçekleşmiş olup tüm vakaların %1'lik kısmını oluşturmaktadır. Sadece 2 vaka 24 hafta üzerinde kaybedilmiştir diğer vakalar 24 hafta altında kaybedilmiştir. Bu olguların 5'i PAPP-A MoM değerleri 25. persentilin altında olan hastalarda gerçekleşmiş olup 4 vaka 10. persentil altında gerçekleşmiştir. Yapılan istatistiksel analizlere göre PAPP-A MoM değerleri düştükçe intrauterin kayıp insidansının arttığı gözlenmiştir ($p=0,009$). Yapılan bir çalışmada kromozomal anomali olmayan 54.722 tekil gebelik ele alınmış ve birinci trimester tarama testinin fetal ölümü tahmin edebilme olasılığı araştırılmıştır. Çalışma sonuçları düşük PAPP-A ve β hCG değerlerinin fetal ölüm üzerine belirleyici olabildiğini göstermiştir. Bu sonuçları düşük PAPP-A ve β hCG değerlerinin yetersiz plasentasyona işaret etmesine bağlamışlar ve bunun da fetal ölüme neden olabileceğini vurgulamışlardır (95).

Çalışma sonuçlarımız PAPP-A'nın 37. haftadan önce preterm eylem nedeniyle başvuran hastalarda anlamlı olarak düşük olduğunu göstermiştir. 37. haftadan önce preterm eylem nedeniyle hospitalize edilen 160 hastadan 67'sinde preterm doğum gerçekleştirmiştir. Preterm eylem nedeniyle takip edilen hastaların PAPP-A MoM değerlerine bakıldığında 10. persentil, 5. persentil ve 1. persentil altında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,03$, $p=0,002$, $p=0,007$ sırasıyla). Ancak aynı ilişki 37 hafta altı preterm doğumda gözlenmemiştir. Bunun yanında 32 hafta

altı preterm doğum olarak baktığımızda sonuçlar anlamlı çıkmıştır. 32 hafta altındaki doğumlarla düşük PAPP-A MoM değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında sırasıyla 10. persentil için $p=0,011$, 5. persentil için $p=0,009$, 1. persentil için $p=0,002$ olarak bulunmuştur. Yapılan birçok çalışma birinci trimesterde bakılan PAPP-A MoM değerlerinin düşük olması ile preterm doğum arasında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmiştir. 2008 yılında 1734 tekil gebeliği olan hastada yapılan retrospektif bir çalışmada düşük PAPP-A MoM değerlerinin hem preterm doğum hem de erken preterm doğum ile anlamlı ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (4). Son yıllarda yapılan bir çalışmada birinci trimester serum belirteçleri, maternal özellikler ve ultrasonografik bulguların preterm doğum riskini belirlemedeki etkinliği araştırılmıştır. 471 hastada yapılan bu çalışmada 37 hafta altı preterm doğum oranı %12,5 iken 33 hafta altı preterm doğum oranı %4,5 olarak belirlenmiştir. PAPP-A MoM değerlerinin hem 37 hem de 33 hafta altı gerçekleşen doğumlarda düşük olduğu gözlenmiştir. Bu değerler preeklampsi nedeniyle preterm doğum endikasyonu olan gebeler dışlanarak da değerlendirilmiş ve sonuçlar yine anlamlı çıkmıştır (96). Preterm doğumları iki kategoride incelendiğinde maternal ya da fetal endikasyonlar nedeniyle gerçekleştirilen preterm doğumlar ve spontan preterm doğumlar olarak değerlendirilmiştir. Her ne kadar bu iki kategorinin farklı yolakları olduğu düşünülse de bazı veriler bu iki kategorinin benzer mekanizmalarla oluştuğunu göstermektedir (97-99). Maternal ve fetal endikasyonlar nedeniyle gerçekleştirilen preterm doğumlarda ilk sırayı preeklampsi almaktadır. Preeklampside gözlenen anormal plasentasyon ve plasental yataktaki vasküler remodelling patolojinin altta

yatan mekanizmalarını açıklamakta olup spontan preterm doğumlarda da anormal plasental kan akımının rol oynadığını belirten çalışmalar mevcuttur (98-101). Bu nedenle endikasyonlu ya da spontan preterm doğumlarda altta yatan mekanizmaların aynı olma olasılığından dolayı tüm preterm doğumlarda anormal plasentasyon ve bunun serumda ortaya çıkan belirteçleri olabileceği belirtilmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada 54722 gebe incelenmiş ve preterm doğum ile PAPP-A düşüklüğü arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Bu çalışmaya göre doğum haftası küçüldükçe PAPP-A MoM değerlerinin de düştüğü gözlenmiştir (102).

IGF1 ve IGF2 fetal büyüme ve postnatal gelişme için önemli belirteçlerdendir. PAPP-A molekülü IGF sistemi içerisinde yer alan metzincin superfamilyasında metalloproteinazdır. PAPP-A in vitro koşullarda IGFBP4 üzerinden IGF'nin biyolojik etkinliğini ve mitotik etkisini arttırmaktadır. PAPP-A'nın bu etkinliğini in vivo tanımlamak amacıyla PAPP-A'dan yoksun fareler oluşturulmuştur. PAPP-A geninden homozigot yoksun farelerin canlı ancak doğduklarında %60 daha küçük oldukları gözlenmiştir. Mutasyonun etkisi organogenezden önceki erken embriyonik dönemde ortaya çıkarak orantılı cücelik meydana getirmiştir. PAPP-A'dan yoksun embriyolardan alınan fibroblastlarda IGFBP4 ekspresyonu değişmemesine rağmen proteolitik aktivitesi tamamen kaybolmuştur. Bunun üzerine IGFBP4 bu hücrelerde IGF bağımlı mitogenezi etkin olarak inhibe etmiştir. Çünkü PAPP-A IGFBP4 için proteaz aktivitesi göstermektedir ve yoksunluğunda IGFBP4 daha fazla IGF bağlayacaktır. PAPP-A'dan yoksun farelerle yapılan bu çalışmanın sonucunda PAPP-A'nın in vivo

şartlarda gerekli bir büyüme faktörü olduğu ortaya koyulmuştur (80, 103). PAPP-A ve serbest β hCG'nin anormal değerleri erken dönemdeki plasental disfonksiyonun bir göstergesi olabilir.

PAPP-A çoğunlukla plasental trofoblastlarda sentezlenmektedir (103).

Yapılan bir çalışmada 248 hastada birinci trimesterde bakılan PAPP-A değerleri $\leq 0,4$ MoM ve $\geq 0,4$ MoM değerleri cut off alınarak komplikasyonlar açısından değerlendirilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde PAPP-A MoM değerleri düşük olması preeklampsi ve SGA ile ilişkili bulunmuştur. Ancak sadece PAPP-A değerlerini ele alarak bu sonuca varmak için bu test tek başına ele alırsa %38,7 sensitivite ve %81,6 spesifite ile yeterli değildir (3).

FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk Trial) çalışmasının sonuçlarına bakıldığında bu prospektif ve geniş çalışmanın sonuçları PAPP-A'nın 5. persentil altındaki değerlerinin 24 hafta altı spontan fetal kayıp, preterm doğum, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkisini ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada bahsedilen PAPP-A'nın 5. persentile denk gelen değeri 0,46 MoM'dur. Bizim çalışmamızda 5. persentil değerine denk gelen MoM değeri 0,42 olup cut off değerlerimizin birbirine yakın olduğu gözlenmiştir (38).

Birinci trimesterde bakılan serum markerlarından serbest β hCG'nin de fetal büyüme geriliği ile arasında anlamlı ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak bizim çalışmamızda serbest β hCG'nin yüksek olması ile SGA, IUGG ve DDA arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Yapılan retrospektif bir çalışmada 2150 hasta değerlendirilmiş ve PAPP-A'nın 5. persentil altında olması

ile SGA arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiş ve ek olarak serbest β hCG'nin yüksek olmasının da SGA ile alakalı olduğu belirtilmiştir. Serbest β hCG'nin 90. persentil üzerinde olması ile yani 1.97 MoM değerine denk gelen aralığın üzerinde olması ile SGA arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Plasental villuslardan yüksek oranda serbest β hCG'nin salınımının görüldüğü bu durum düşük oksijene bağlı ortam şartları ile ilişkilendirmişlerdir. Plasentadaki azalmış oksijen desteğinin serbest β hCG'nin fazla salınmasına yol açabildiği öne sürülmüştür (103).

Salvig ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada PAPP-A MoM değerlerini 0,30 MoM cut off olarak aldıklarında özellikle erken dönemdeki gelişme geriliği ile anlamlı ilişki bulmuşlardır. Bunun yanında PAPP-A MoM değerinin yüksek olması ile fetal gelişmenin 90. persentil üzerinde olması ile ilgili anlamlı bir ilişki olduğunu da göstermişler ve bu ilişki için PAPP-A MoM cut off değerini 3,0 MoM olarak öngörmüşlerdir. Bu çalışmanın daha önce yapılan çalışmalara göre farkını ise erken gebelik döneminde çalışılmış olması ve erken dönemde başlayan gelişme bozukluklarını göstermesi olarak nitelendirmişlerdir (1). Bizim çalışmamızda böyle bir ayırım yapılmamış olup PAPP-A'nın 1. 5. ve 10. persentil altındaki değerlerinde SGA için p değerleri anlamlı olup sırasıyla 0,000, 0,001, 0,022 olarak bulunmuştur. Aynı şekilde DDA için de PAPP-A MoM değerlerinin düşük olması arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,001$). PAPP-A ile fetal gelişmeyi değerlendiren bir başka çalışma da 1630 hastada yapılan değerlendirme sonrasında doğum kilolarının persentilleri ile PAPP-A değerleri arasında pozitif korelasyon bulmuşlar ancak serbest β hCG için aynı ilişkiyi gösterememişlerdir.

Multivaryant analizler PAPP-A'nın doğum kilosu, SGA, LGA için, serbest β hCG'nin ise gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi için bağımsız bir faktör olduğunu göstermiştir (104). PAPP-A ile yakın zamanda yapılan bir çalışma PAPP-A MoM medyan değerini preeklampsi, SGA, preterm doğum ile birliktelik gösteren gebelerde (0,91, 0,80, 0,84 MoM) çalışma popülasyonuna medyan PAPP-A MoM değerine göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (0,99) ($p<0,05$) (105). Benzer olarak yapılan başka bir çalışmada maternal serum PAPP-A medyan MoM değerleri preeklampsi, preterm doğum ve SGA olan gebelerde (0.79, 0.80, 0.79 MoM) referans grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (0,99) ($p<0,01$) (106). Bizim çalışmamızda SGA ve DDA olan grup ile olmayanlar karşılaştırıldığında medyan MoM değerleri sırasıyla (0.74, 0.89) referans grup medyan PAPP-A MoM değerine göre anlamlı olarak düşük çıkmıştır (1.07) ($p<0,01$).

Çalışmamızda birinci trimester serum belirteçlerinden serbest β hCG'yi de incelemiş olmamıza rağmen sadece gestasyonel diyabet ile anlamlı ilişki olduğunu bulduk. Sonuçlarımıza göre serbest β hCG'nin düşük olması ile gestasyonel diyabet anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Özellikle 5. ve 10. persentil altındaki değerler anlamlı birliktelik göstermiştir (sırasıyla $p=0,01$, $p=0,001$). Bu anlamlı birliktelik 1. persentil altında gözlenmemiş olup hasta sayısının az olması ile açıklayabiliriz. Yapılan çalışmalardan bizim çalışmamızla uyumlu olan başka bir çalışmada 5297 hastada birinci trimester serum belirteçleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki incelenmiş. Sonuçlara göre PAPP-A değerinin gebelik boyunca artarken β hCG'nin gebelik boyunca azaldığı

belirtilmiştir. Ancak düşük, gebelikle ilişkili hipertansiyon, gelişme geriliği ve önceden var olan ya da gestasyonel diyabet görülen hastalarda anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir. Gestasyonel diyabet gözlenen hastaların %27'sinde PAPP-A MoM değerleri 10. persentil altında gözlenmiştir. Aynı şekilde gestasyonel diyabet gelişen hastaların %20 sinde serbest β hCG'nin 10. persentil altında olduğu gözlenmiştir. Ancak bu çalışma sonucunda bu değerlerin ölçülmesi gestasyonel diyabet tanısında sensitif bir tahmin sağlamamaktadır (87). Gestasyonel diyabet ile serbest β hCG arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan diğer çalışmalarda ise serbest β hCG ile arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (88, 107) Ancak bu çalışmalarda serbest β hCG aksine PAPP-A ile gestasyonel diyabet arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu iki çalışma da sonuçlarında birinci trimester down sendromu taramasında bakılan PAPP-A MoM değerlerini gestasyonel diyabet gelişen hastalarda anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (88, 107). Bizim çalışmamızda ise PAPP-A MoM değerleri 5. persentil altında iken GDM ile anlamlı ilişki gözlenmiştir ancak bu ilişki 1. ve 10. persentil altında gözlenmemiştir.

6. SONUÇ

Çalışmamız Down Sendromu taraması için yapılan birinci trimester tarama testinde kullanılan serum belirteçlerinden serbest β hCG ve PAPP-A değerlerinin düşük olması ile gebelikte karşılaşılabilecek bazı komplikasyonlar arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Çalışmamıza göre düşük PAPP-A ile DDA, SGA, intrauterin eksitus, preterm eylem ve preterm doğum ile ilişkili bulmuştur. Serbest β hCG düşüklüğü ile sadece gestasyonel diyabet arasında ilişki gözlenmiştir. Çalışma sonuçlarımıza göre anormal seviyedeki birinci trimester serum belirteçleri kesin bir ölçüt olmamakla birlikte hastaların gebelik prognozu açısından daha dikkatli takip edilmesi konusunda uyarıcı olabilmektedir. Literatürde gebelik prognozlarını bu belirteçlerle öngörmek için yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Salvig JD, Kirkegaard I, Winding TN, Henriksen TB, Topping N, Uldbjerg N. Low PAPP-A in the first trimester is associated with reduced fetal growth rate prior to gestational week 20. *Prenat Diagn.* 2010; 30:503-8.
2. Fox NS, Chasen ST. First trimester pregnancy associated plasma protein-A as a marker for poor pregnancy outcome in patients with early-onset fetal growth restriction. *Prenat Diagn.* 2009; 29:1244-8.
3. Spencer CA, Allen VM, Flowerdew G, Dooley K, Dodds L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn.* 2008; 28:1029-36.
4. Pihl K, Sorensen TL, Norgaard-Pedersen B, Larsen SO, Nguyen TH, Krebs L *et al.* First-trimester combined screening for Down syndrome: prediction of low birth weight, small for gestational age and pre-term delivery in a cohort of non-selected women. *Prenat Diagn.* 2008; 28:247-53.
5. Wapner RJ. First trimester screening: the BUN study. *Semin Perinatol* 2005;29:236-9.
6. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13:231-7.
7. Mol BW, Lijmer JG, van der Meulen J, Pajkrt E, Bilardo CM, Bossuyt PM. Effect of study design on the association between nuchal translucency measurement and Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 1999; 94:864-9.
8. Speroff L, Fritz M A, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 7 th Ed., Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins, 2005
9. Elliott MM, Kardana A, Lustbader JW, Cole LA. Carbohydrate and peptide structure of the alpha- and beta-subunits of human chorionic gonadotropin from normal and aberrant pregnancy and choriocarcinoma. *Endocrine.* 1997; 7:15-32.

10. Kobata A, Takeuchi M. Structure, pathology and function of the N-linked sugar chains of human chorionic gonadotropin. *Biochim Biophys Acta*. 1999; 1455:315-26.
11. Cole LA. The O-linked oligosaccharide structures are strikingly different on pregnancy and choriocarcinoma HCG. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 65:811-3.
12. Kessler MJ, Mise T, Ghai RD, Bahl OP. Structure and location of the O-glycosidic carbohydrate units of human chorionic gonadotropin. *J Biol Chem*. 1979; 254:7909-14.
13. Kessler MJ, Reddy MS, Shah RH, Bahl OP. Structures of N-glycosidic carbohydrate units of human chorionic gonadotropin. *J Biol Chem*. 1979; 254:7901-8.
14. Speroff L, Fritz M A, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th Ed., Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins, 2005
15. Cole LA, Kardana A, Andrade-Gordon P, Gawinowicz MA, Morris JC, Bergert ER *et al*. The heterogeneity of human chorionic gonadotropin (hCG). III. The occurrence and biological and immunological activities of nicked hCG. *Endocrinology*. 1991; 129:1559-67.
16. Valmu L, Alfthan H, Hotakainen K, Birken S, Stenman UH. Site-specific glycan analysis of human chorionic gonadotropin beta-subunit from malignancies and pregnancy by liquid chromatography--electrospray mass spectrometry. *Glycobiology*. 2006; 16:1207-18.
17. Lei ZM, Reshef E, Rao V. The expression of human chorionic gonadotropin/luteinizing hormone receptors in human endometrial and myometrial blood vessels. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992; 75:651-9.
18. Herr F, Baal N, Reisinger K, Lorenz A, McKinnon T, Preissner KT *et al*. HCG in the regulation of placental angiogenesis. Results of an in vitro study. *Placenta*. 2007; 28 Suppl A:S85-93.

19. Zygmunt M, Herr F, Munstedt K, Lang U, Liang OD. Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 110 Suppl 1:S10-8.
20. Zygmunt M, Herr F, Keller-Schoenwetter S, Kunzi-Rapp K, Munstedt K, Rao CV *et al.* Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:5290-6.
21. Cole LA, Khanlian SA, Riley JM, Butler SA. Hyperglycosylated hCG in gestational implantation and in choriocarcinoma and testicular germ cell malignancy tumorigenesis. *J Reprod Med.* 2006; 51:919-29.
22. Kovalevskaya G, Genbacev O, Fisher SJ, Caceres E, O'Connor JF. Trophoblast origin of hCG isoforms: cytotrophoblasts are the primary source of choriocarcinoma-like hCG. *Mol Cell Endocrinol.* 2002; 194:147-55.
23. Cole LA, Dai D, Butler SA, Leslie KK, Kohorn EI. Gestational trophoblastic diseases: 1. Pathophysiology of hyperglycosylated hCG. *Gynecol Oncol.* 2006; 102:145-50.
24. Handschuh K, Guibourdenche J, Tsatsaris V, Guesnon M, Laurendeau I, Evain-Brion D *et al.* Human chorionic gonadotropin produced by the invasive trophoblast but not the villous trophoblast promotes cell invasion and is down-regulated by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Endocrinology.* 2007; 148:5011-9.
25. Sasaki Y, Ladner DG, Cole LA. Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin and the source of pregnancy failures. *Fertil Steril.* 2008; 89:1781-6.
26. Cole LA, Khanlian SA, Sutton JM, Davies S, Stephens ND. Hyperglycosylated hCG (invasive trophoblast antigen, ITA) a key antigen for early pregnancy detection. *Clin Biochem.* 2003; 36:647-55.
27. O'Connor JF, Elish N, Kakuma T, Schlatterer J, Kovalevskaya G. Differential urinary gonadotrophin profiles in early pregnancy and early pregnancy loss. *Prenat Diagn.* 1998; 18:1232-40.

28. Sutton-Riley JM, Khanlian SA, Byrn FW, Cole LA. A single serum test for measuring early pregnancy outcome with high predictive value. *Clin Biochem.* 2006; 39:682-7.
29. Kovalevskaya G, Birken S, Kakuma T, Ozaki N, Sauer M, Lindheim S *et al.* Differential expression of human chorionic gonadotropin (hCG) glycosylation isoforms in failing and continuing pregnancies: preliminary characterization of the hyperglycosylated hCG epitope. *J Endocrinol.* 2002; 172:497-506.
30. Nisula BC, Blithe DL, Akar A, Lefort G, Wehmann RE. Metabolic fate of human choriogonadotropin. *J Steroid Biochem.* 1989; 33:733-7.
31. Wehmann RE, Nisula BC. Characterization of a discrete degradation product of the human chorionic gonadotropin beta-subunit in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980; 51:101-5.
32. Norman RJ, Menabawey M, Lowings C, Buck RH, Chard T. Relationship between blood and urine concentrations of intact human chorionic gonadotropin and its free subunits in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1987; 69:590-3.
33. Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, Neveux LM, Malone FD, Ball RH *et al.* Comparison of serum markers in first-trimester down syndrome screening. *Obstet Gynecol.* 2006; 108:1192-9.
34. Palomaki GE, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. A summary analysis of Down syndrome markers in the late first trimester. *Adv Clin Chem.* 2007; 43:177-210.
35. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess.* 2003; 7:1-77.
36. Evans MI, Krantz DA, Hallahan TW, Galen RS. Meta-analysis of first trimester Down syndrome screening studies: free beta-human chorionic gonadotropin significantly outperforms intact human chorionic

- gonadotropin in a multimarker protocol. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196:198-205.
37. Spencer K, Crossley JA, Aitken DA, Nicolaides KH. Second-trimester levels of pregnancy-associated plasma protein-A and free beta-hCG in pregnancies with trisomy 13. *Prenat Diagn.* 2005; 25:358-61.
 38. 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 gonadotropin 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.
 39. Goetzl L, Krantz D, Simpson JL, Silver RK, Zachary JM, Pergament E *et al.* Pregnancy-associated plasma protein A, free beta-hCG, nuchal translucency, and risk of pregnancy loss. *Obstet Gynecol.* 2004; 104:30-6.
 40. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW *et al.* Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191:1452-8.
 41. Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Cameron AD, Connor JM *et al.* First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *JAMA.* 2004; 292:2249-54.
 42. Spencer K, Yu CK, 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 Diagn.* 2005; 25:949-53.
 43. Dugoff L. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol.* 2010; 115:1052-61.

44. Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol.* 1974; 118:223-36.
45. Brambati B, Macintosh MC, Teisner B, Maguiness S, Shrimanker K, Lanzani A *et al.* Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993; 100:324-6.
46. Conover CA, Kiefer MC, Zapf J. Posttranslational regulation of insulin-like growth factor binding protein-4 in normal and transformed human fibroblasts. *Insulin-like growth factor dependence and biological studies. J Clin Invest.* 1993; 91:1129-37.
47. Durham SK, Kiefer MC, Riggs BL, Conover CA. Regulation of insulin-like growth factor binding protein 4 by a specific insulin-like growth factor binding protein 4 proteinase in normal human osteoblast-like cells: implications in bone cell physiology. *J Bone Miner Res.* 1994; 9:111-7.
48. Parker A, Gockerman A, Busby WH, Clemmons DR. Properties of an insulin-like growth factor-binding protein-4 protease that is secreted by smooth muscle cells. *Endocrinology.* 1995; 136:2470-6.
49. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG *et al.* The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999; 96:3149-53.
50. Conover CA, Oxvig C, Overgaard MT, Christiansen M, Giudice LC. Evidence that the insulin-like growth factor binding protein-4 protease in human ovarian follicular fluid is pregnancy associated plasma protein-A. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:4742-5.
51. Byun D, Mohan S, Yoo M, Sexton C, Baylink DJ, Qin X. Pregnancy-associated plasma protein-A accounts for the insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 (IGFBP-4) proteolytic activity in human pregnancy serum and enhances the mitogenic activity of IGF by degrading IGFBP-4 in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:847-54.

52. Bayes-Genis A, Schwartz RS, Lewis DA, Overgaard MT, Christiansen M, Oxvig C *et al.* Insulin-like growth factor binding protein-4 protease produced by smooth muscle cells increases in the coronary artery after angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21:335-41.
53. Giudice LC, Conover CA, Bale L, Faessen GH, Ilg K, Sun I *et al.* Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine regulation of IGF-II bioavailability in the placental bed during human implantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:2359-66.
54. Bischof P. Purification and characterization of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A). *Arch Gynecol.* 1979; 227:315-26.
55. 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.
56. Overgaard MT, Haaning J, Boldt HB, Olsen IM, Laursen LS, Christiansen M *et al.* Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein-A and identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibitor. *J Biol Chem.* 2000; 275:31128-33.
57. Silahatoglu AN, Tumer Z, Kristensen T, Sottrup-Jensen L, Tommerup N. Assignment of the human gene for pregnancy-associated plasma protein A (PAPPA) to 9q33.1 by fluorescence in situ hybridization to mitotic and meiotic chromosomes. *Cytogenet Cell Genet.* 1993; 62:214-6.
58. Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Kristensen L, Sottrup-Jensen L. Isolation and characterization of circulating complex between human pregnancy-associated plasma protein-A and proform of eosinophil major basic protein. *Biochim Biophys Acta.* 1994; 1201:415-23.
59. Kristensen T, Oxvig C, Sand O, Moller NP, Sottrup-Jensen L. Amino acid sequence of human pregnancy-associated plasma protein-A derived from cloned cDNA. *Biochemistry.* 1994; 33:1592-8.

60. Bode W, Grams F, Reinemer P, Gomis-Ruth FX, Baumann U, McKay DB *et al.* The metzincin-superfamily of zinc-peptidases. *Adv Exp Med Biol.* 1996; 389:1-11.
61. Bode W, Gomis-Ruth FX, Stockler W. Astacins, serralyins, snake venom and matrix metalloproteinases exhibit identical zinc-binding environments (HEXXHXXGXXH and Met-turn) and topologies and should be grouped into a common family, the 'metzincins'. *FEBS Lett.* 1993; 331:134-40.
62. Stocker W, Grams F, Baumann U, Reinemer P, Gomis-Ruth FX, McKay DB *et al.* The metzincins--topological and sequential relations between the astacins, adamalysins, serralyins, and matrixins (collagenases) define a superfamily of zinc-peptidases. *Protein Sci.* 1995; 4:823-40.
63. Boldt HB, Overgaard MT, Laursen LS, Weyer K, Sottrup-Jensen L, Oxvig C. Mutational analysis of the proteolytic domain of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): classification as a metzincin. *Biochem J.* 2001; 358:359-67.
64. Farr M, Strube J, Geppert HG, Kocourek A, Mahne M, Tschesche H. Pregnancy-associated plasma protein-E (PAPP-E). *Biochim Biophys Acta.* 2000; 1493:356-62.
65. Overgaard MT, Boldt HB, Laursen LS, Sottrup-Jensen L, Conover CA, Oxvig C. Pregnancy-associated plasma protein-A2 (PAPP-A2), a novel insulin-like growth factor-binding protein-5 proteinase. *J Biol Chem.* 2001; 276:21849-53.
66. Barker RL, Gleich GJ, Pease LR. Acidic precursor revealed in human eosinophil granule major basic protein cDNA. *J Exp Med.* 1988; 168:1493-8.
67. Popken-Harris P, Checkel J, Loegering D, Madden B, Springett M, Kephart G *et al.* Regulation and processing of a precursor form of eosinophil granule major basic protein (ProMBP) in differentiating eosinophils. *Blood.* 1998; 92:623-31.

68. Popken-Harris P, Thomas L, Oxvig C, Sottrup-Jensen L, Kubo H, Klein JS *et al.* Biochemical properties, activities, and presence in biologic fluids of eosinophil granule major basic protein. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 94:1282-9.
69. Oxvig C, Haaning J, Kristensen L, Wagner JM, Rubin I, Stigbrand T *et al.* Identification of angiotensinogen and complement C3dg as novel proteins binding the proform of eosinophil major basic protein in human pregnancy serum and plasma. *J Biol Chem.* 1995; 270:13645-51.
70. Bonno M, Oxvig C, Kephart GM, Wagner JM, Kristensen T, Sottrup-Jensen L *et al.* Localization of pregnancy-associated plasma protein-A and colocalization of pregnancy-associated plasma protein-A messenger ribonucleic acid and eosinophil granule major basic protein messenger ribonucleic acid in placenta. *Lab Invest.* 1994; 71:560-6.
71. Bonno M, Kephart GM, Carlson CM, Loegering DA, Vernof KK, Gleich GJ. Expression of eosinophil-granule major basic protein messenger ribonucleic acid in placental X cells. *Lab Invest.* 1994; 70:234-41.
72. Wagner JM, Hustin J, Bonno M, Kephart GM, Gurian KV, Gleich GJ. Pregnancy-associated major basic protein: deposition of protein and expression of mRNA at the maternal-fetal junction in early and late gestation. *Placenta.* 1994; 15:625-40.
73. Overgaard MT, Oxvig C, Christiansen M, Lawrence JB, Conover CA, Gleich GJ *et al.* Messenger ribonucleic acid levels of pregnancy-associated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein: expression in human reproductive and nonreproductive tissues. *Biol Reprod.* 1999; 61:1083-9.
74. Bischof P, Schindler AM, Urner F, Mensi N, Herrmann WL, Sizonenko PC. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): concentration in uterine fluid and immunohistochemical localization in the endometrium. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984; 91:863-9.

75. Resch ZT, Chen BK, Bale LK, Oxvig C, Overgaard MT, Conover CA. Pregnancy-associated plasma protein a gene expression as a target of inflammatory cytokines. *Endocrinology*. 2004; 145:1124-9.
76. Conover CA, Chen BK, Resch ZT. Regulation of pregnancy-associated plasma protein-A expression in cultured human osteoblasts. *Bone*. 2004; 34:297-302.
77. Ortiz CO, Chen BK, Bale LK, Overgaard MT, Oxvig C, Conover CA. Transforming growth factor-beta regulation of the insulin-like growth factor binding protein-4 protease system in cultured human osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 2003; 18:1066-72.
78. Conover CA, Bale LK, Harrington SC, Resch ZT, Overgaard MT, Oxvig C. Cytokine stimulation of pregnancy-associated plasma protein A expression in human coronary artery smooth muscle cells: inhibition by resveratrol. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006; 290:C183-8.
79. Chen BK, Leiferman KM, Pittelkow MR, Overgaard MT, Oxvig C, Conover CA. Localization and regulation of pregnancy-associated plasma protein a expression in healing human skin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:4465-71.
80. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT, Johnstone EW, Laursen UH, Fuchtbauer EM *et al*. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development*. 2004; 131:1187-94.
81. Miller BS, Bronk JT, Nishiyama T, Yamagiwa H, Srivastava A, Bolander ME *et al*. Pregnancy associated plasma protein-A is necessary for expeditious fracture healing in mice. *J Endocrinol*. 2007; 192:505-13.
82. van Kleffens M, Groffen C, Lindenbergh-Kortleve DJ, van Neck JW, Gonzalez-Parra S, Dits N *et al*. The IGF system during fetal-placental development of the mouse. *Mol Cell Endocrinol*. 1998; 140:129-35.
83. Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000; 14:855-65.

84. Westergaard JG, Teisner B, Sinosich MJ, Madsen LT, Grudzinskas JG. Does ultrasound examination render biochemical tests obsolete in the prediction of early pregnancy failure? *Br J Obstet Gynaecol.* 1985; 92:77-83.
85. 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; 145:67-9.
86. 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; 69:589-95.
87. 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.
88. Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Kebapcilar 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.
89. Lovati E, Beneventi F, Simonetta M, Laneri M, Quarleri L, Scudeller L *et al.* Gestational diabetes mellitus: Including serum pregnancy-associated plasma protein-A testing in the clinical management of primiparous women? A case-control study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013; 100:340-7.
90. Peterson SE, Simhan HN. First-trimester pregnancy-associated plasma protein A and subsequent abnormalities of fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198:e43-5.
91. Berry E, Aitken DA, Crossley JA, Macri JN, Connor JM. Screening for Down's syndrome: changes in marker levels and detection rates between first and second trimesters. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104:811-7.

92. Carter PE, Pearn JH, Bell J, Martin N, Anderson NG. Survival in trisomy 18. Life tables for use in genetic counselling and clinical paediatrics. *Clin Genet.* 1985; 27:59-61.
93. Spencer K, Crossley JA, Green K, Worthington DJ, Brownbill K, Aitken DA. Second trimester levels of pregnancy associated plasma protein-A in cases of trisomy 18. *Prenat Diagn.* 1999; 19:1127-34.
94. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003; 26 Suppl 1:S103-5.
95. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of impending fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28:637-43.
96. Stout MJ, Goetzinger KR, Tuuli MG, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. First trimester serum analytes, maternal characteristics and ultrasound markers to predict pregnancies at risk for preterm birth. *Placenta.* 2012; 34:14-9.
97. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihu HM, Vintzileos AM. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195:643-50.
98. Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T, Gomez R, Yoon BH, Thaler HT *et al.* Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189:1063-9.
99. 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.
100. Misra VK, Hobel CJ, Sing CF. Placental blood flow and the risk of preterm delivery. *Placenta.* 2009; 30:619-24.
101. Strigini FA, Lencioni G, De Luca G, Lombardo M, Bianchi F, Genazzani AR. Uterine artery velocimetry and spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1995; 85:374-7.

102. 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.
103. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. The efficiency of first-trimester serum analytes and maternal characteristics in predicting fetal growth disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201:412 e1-6.
104. Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto CG, Venturini PL *et al.* Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril.* 2008; 89:174-8.
105. D'Antonio F, Rijo C, Thilaganathan B, Akolekar R, Khalil A, Papageorgiou A *et al.* Association between first-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and obstetric complications. *Prenat Diagn.* 2013; 1-9.
106. Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heinonen S. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011; 157:48-52.
107. Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG.* 2012; 119:410-6.

8. ÖZET

Birinci trimester tarama testi gebelik boyunca Down Sendromu görülme olasılığını tahmin etmede invaziv olmayan bir yöntemdir. Birinci trimester testi 11-14. haftalar arasında yapılmakta olup serbest β -hCG, PAPP-A ve NT değerlendirmesini kapsar. Yakın zamanda yapılan çalışmalar birinci trimester serum belirteçlerinin anormal değerlerinin gelişme bozuklukları, hipertansif bozukluklar, preterm doğum, gestasyonel diyabet, intrauterin ölüm ve spontan abortus ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızın amacı birinci trimesterde bakılan serum belirteçlerinden serbest β -hCG ve PAPP-A'nın gebelik komplikasyonları ile ilişkisini araştırmaktır. Çalışma kliniğimizde 890 hasta üzerinde yapılmıştır. Sonuçlarımıza göre PAPP-A ve serbest β -hCG değerlerinin bazı gebelik komplikasyonları ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Özellikle düşük PAPP-A MoM değerlerinin intrauterin fetal kayıp, 32 hafta öncesi preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkisi bulunmuştur. Sonuçlarımız literatürdeki çalışmalardan çoğu ile uyumlu çıkmıştır. Ancak serbest β -hCG'nin düşük değerleri sadece gestasyonel diyabet ile ilişkili bulunmuştur.

Bu belirteçlerden herhangi birisinin yüksek değerleri ile gebelik komplikasyonları arasında anlamlı ilişki çıkmamıştır.

Birinci trimester serum belirteçleri ve gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki ile ilgili literatürde birçok çalışma mevcut olmasına rağmen bu belirteçler henüz bu komplikasyonlar için kesin tanı kriteri olarak kullanılmamaktadır.

Ancak bu sonuçlarla anormal değerleri olan hastalara danışmanlık verilebilir ya da hastalar bu komplikasyonlar açısından daha yakın takip edilebilir. Bu belirteçler ile ilgili ya da gebelik prognozu açısından erken dönemde başka belirteçler ile ilgili yeni çalışmalar gerekmektedir.

9. SUMMARY

The first trimester screening test offers a noninvasive option to estimate the risk for Down syndrome during pregnancy. First trimester screening test which is performed between 11-14 weeks of gestation comprises maternal serum β -hCG, pregnancy associated plasma protein –A and fetal nuchal translucency thickness. Recent studies suggest that abnormal levels of first trimester serum markers, PAPP-A and free β -hCG, may be associated with pregnancy complications, such as growth disorders, hypertensive disorders, preterm delivery, gestational diabetes, intrauterine exitus and spontaneous abortion.

The aim of our study was to evaluate whether first trimester serum markers are associated with abnormal pregnancy outcomes. The study was performed with 890 patients in our clinic.

According to our results low pregnancy-associated plasma protein A and free β -hCG levels are associated with a few pregnancy complications. Especially low PAPP-A MoM levels are found to be associated with intrauterine exitus, preterm delivery before 32 weeks and low birth weight. These results are similar to findings of recent literature. However low levels of free β -hCG was associated only with gestational diabetes. None of the high levels of these serum markers were associated with adverse pregnancy outcomes.

Although many studies were performed about this subject additional studies to improve the prediction model are needed. But this results can be useful to counsel women with abnormal levels of first trimester serum analytes as PAPP-A and free β -hCG.