

Gebelikle İlişkili Plazma Protein-A Değerinin Preeklampsi Öngörüsündeki Önemi

The Importance of Pregnancy-associated Plasma Protein-A Level for the Prediction of Preeclampsia

Meriç Çağrı AĞIR,¹ Cihan İNAN,² Erdem BAŞKENT,¹ Erhan KARAALP,¹ Halenur BOZDAĞ¹

¹İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul
²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Edirne

Özet

Amaç: Gebelikte gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) düzeyinin preeklampsi öngörüsünde kullanılabilirliğini belirlemek bu çalışmanın temel amacıdır.

Gereç ve Yöntem: Preeklampsi gelişen 53 gebe ve normotansif olan 50 gebenin birinci trimester maternal serum PAPP-A MoM düzeyleri belirlendi. PAPP-A için kestirim değeri belirlenerek PAPP-A ve preeklampsi insidansı arasındaki ilişki ortaya konulmaya çalışıldı.

Bulgular: Preeklampsi gelişen grupta PAPP-A değerinin anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu görüldü (0.76 MoM, $p<0.01$). PAPP-A düzeyi azaldığında preeklampsi insidansının arttığı tespit edildi. Geriye doğru eleme analizi ve ROC eğri prosedürleri kullanılarak PAPP-A için kestirim değeri <0.86 olarak bulundu ($p<0.05$, ROC eğrisi altında kalan alan %66, duyarlılık %68, özgüllük 60%, GA $95^\circ 0.56-0.77$).

Sonuç: Düşük PAPP-A seviyesi preeklampsi gelişiminin yararlı bir habercisi olarak değerlendirilebilir. Düşük PAPP-A değerli bu hastalar daha yakından takip edilebilir.

Anahtar sözcükler: Gebelik; gebelikle ilişkili plazma protein-A; preeklampsi.

Summary

Background: The aim of this study was to identify the predictive value of maternal pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) levels as a predictor of risk of preeclampsia.

Methods: Maternal serum PAPP-A levels in the first trimester from 53 singleton pregnancies developed preeclampsia, and 53 normotensive singleton pregnancies were identified. The association between PAPP-A levels and the incidence of preeclampsia was investigated by determining a cut-off value.

Results: The PAPP-A multiple of the median (MoM) level in the preeclampsia group was significantly decreased (MoM=0.76, $p<0.01$). As PAPP-A levels decreased, an increase in the incidence of preeclampsia was observed. After performing a backward stepwise regression equation and an ROC curve procedure, a cut-off PAPP-A MoM value <0.86 was able to predict preeclampsia ($p<0.05$, area under the ROC curve 66%, sensitivity 68%, specificity 60%, $95^\circ CI 0.56-0.77$).

Conclusion: Low levels of serum PAPP-A (MoM=0.86) may be a useful predictor of preeclampsia. Patients with low PAPP-A levels should be closely monitored.

Key words: Pregnancy; pregnancy-associated plasma protein-A; preeclampsia.

İletişim: Dr. Cihan İnan.
Fatih Mahallesi, 10001 Sakak, TOKİ D1B, D: 10, Edirne

Tel: 0212 - 224 69 60

Başvuru tarihi: 31.05.2014

Kabul tarihi: 11.07.2014

Online baskı: 15.06.2015

e-posta: cihan311@hotmail.com



Giriş

Maternal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olan preeklampsi, 20. gestasyon haftasından sonra görülen, hipertansiyon ve proteinüri ile seyreden ciddi bir tablodur. Özellikle gebeliğin hipertansif hastalıkları; kanama ve enfeksiyonlarla beraber anne ölümlerinin en sık üç nedenini oluşturur.^[1] Hipertansif hastalıklar gebelerin yaklaşık %5–10'unda görülür. Primipar gebelerin %6–7'sinde görülürken, ciddi renal hastalıkları olan popülasyonda bu oran %25'lere kadar çıkmaktadır.^[1]

Gebeliğin hipertansif hastalıkları çeşitli komplikasyonlara yol açar. Özellikle kalp yetersizliği, pulmoner ödem, akut renal yetersizlik, eklamptik konvülsiyonlara bağlı nörolojik sekeller maternal mortaliteye sebep olurken; prematür doğum, intrauterin gelişme geriliği ve plasenta dekolmanı da fetal mortaliteye yol açabilecek komplikasyonlardır.^[2] Bu nedenle yüksek riskli gebeleri erken teşhis etmek ve gerekli önlemleri almak preeklampsi tablosunun ağırlaşmasını önlemektedir. Hipertansif hastalıklardan dolayı olan maternal ve fetal mortalitenin yarısından fazlasının önlenilebilir olduğu bilinmektedir.^[3]

Gebelikle ilişkili plazma protein-A (Pregnancy Associated Plasma Protein-A [PAPP-A]) özellikle maternal kanda tespit edilebilen plasental orjinli bir proteindir.^[4] Yapılan çalışmalarda PAPP-A değerinin preeklampsi, kronik hipertansiyon, antepartum kanama, prematur doğum gibi gebelik komplikasyonlarını öngörebileceği göstermiştir.^[5–7] Ayrıca günümüzde ilk trimester fetal anöploidi tarama testlerinde de kullanılan PAPP-A'nın çeşitli gebelik komplikasyonlarını öngörebilme yeteneğiyle ilgili çalışmalar mevcuttur.^[8–10]

İlk trimester tarama testlerinde düşük PAPP-A değeri saptanan gebelerde intrauterin gelişme geriliği, spontan abortus, preterm doğum, oligohidramnios, gebeliğin hipertansif hastalıkları, intrauterin ve perinatal ölüm gibi gebelik komplikasyonlarının daha sık görüldüğü bulunmuştur. Yüksek PAPP-A değerinin ise gebelik komplikasyonlarıyla ilgisinin olmadığı gösterilmiştir. Huang ve ark., gebeliğin ilk üç ayında düşük PAPP-A değeri sahip kadınlarda gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların normalden daha sık olduğunu saptamışlardır.^[11] Spencer ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise gebeliğin ilk üç ayındaki düşük PAPP-A değerleri ile preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.^[10]

Biz de çalışmamızda birinci trimester tarama testinde

bakılan PAPP-A değerinin preeklampsi gelişimini öngörmeye yeri olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem

Hastanemizdeki etik kurul onayı alındıktan sonra, kadın hastalıkları ve doğum kliniğimizde Ocak 2007–Mayıs 2011 tarihleri arasında ikili testini yaptırmış olan ve preeklampsi tanısı ile izlenen ve veri bilgi sistemine kaydedilen hastalar geriye dönük olarak incelendi. 140/90 mmHg üzeri tansiyonu olan, tam idrar tahlilinde en az +1 proteinürisi olan veya 24 saatlik idrar tahlili sonucu 300 mg üzeri protein izlenen gebelere preeklampsi tanısı konuldu. 53'ü çalışma grubu, 50'si kontrol grubu olmak üzere toplam 103 olgu ile bu çalışma yapıldı.

Çalışma grubuna 24. gestasyonel haftayı tamamlamış, tekil gebeliği olan, preeklampsi tanısı almış hastalar dahil edildi. Hastaneye başvuru andaki hemogram ve rutin kan analizleri sonuçları ile kan basıncı değerleri kaydedildi. Preeklampsi tanısı almış hastaların 24 saatlik idrardaki protein miktarları belirlendi. Kontrol grubuna ise postpartum 12. haftayı tamamlamış, gebeliğe bağlı hipertansif hastalık (preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu) geçirmediği bilinen hastalar dahil edildi. Bu hastaların da doğum için hastanemize başvuru anındaki hemogram, rutin kan analizleri sonuçları ile kan basıncı değerleri kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastaların ilk trimesterde anöploidi taraması için yapılan tarama testindeki PAPP-A değerleri bulunarak kaydedildi.

Her iki gruptan birinci trimester tarama testini yaptırmayan kadınlar çıkarıldı. Özellikle kronik böbrek, akciğer hastalığı olanlarla, doğumsal fetal anomalisi olan gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken ortalama ve standart sapma gibi tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin belirlenmesinde, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t-test kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişki analizi için Spearman's rho korelasyon analizi kullanıldı. Kes-tirim noktası için tanı tarama testlerinden yararlanıldı. Anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma Ocak 2007–Mayıs 2011 tarihlerinde 53'ü çalışma grubu, 50'si kontrol grubu olmak üzere toplam 103 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 18 ile 43 arasında değişmekte olup ortalaması 29.75 ± 5.72 yıldır. Çalışma grubunun yaş ortalaması 31.25 ± 5.24 yıl; kontrol grubunun 28.15 ± 5.82 yıldır (Tablo 1).

Çalışma grubunda tam idrar tahlilinde protein miktarı dağılımı incelendiğinde negatif olgu izlenmedi; 1+ olgu sayısı 13 (%24.5); 2++ olgu sayısı 23 (%43.4); 3+++ olgu sayısı 17 (%32.1) idi. Kontrol grubunda ise tüm olgularda TIT negatifti (Tablo 2). Çalışma grubunun sistolik kan basıncı ortalaması 164.43 ± 23.22 mmHg, kontrol grubunun 107.08 ± 8.63 mmHg idi.

Çalışma grubunun diyastolik kan basıncı ortalaması 105.66 ± 15.00 mmHg iken kontrol grubunun 68.60 ± 6.70 mmHg idi (Tablo 3). Çalışma grubunda aynı zamanda toplanmış 24 saatlik idrar sonucu idrarda protein düzeyleri 2.43 ± 1.55 g/gün olup, kontrol grubunda 24 saatlik idrar bakılmadı (Tablo 4).

Yapılan istatistiksel analizde kontrol grubunun PAPP-A düzeyleri çalışma grubundan anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p < 0.01$). Kontrol grubunda PAPP-A düzeyi ortalaması 1.01 ± 0.51 MOM iken, çalışma grubunun 0.76 ± 0.40 olarak bulundu (Tablo 5, Şekil 1).

Bu anlamlılıktan yola çıkarak PAPP-A için kestirim noktası hesaplanması düşünüldü. PAPP-A için kestirim noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanıldı.

Tablo 1. Genel özelliklerin dağılımı

	Çalışma	Kontrol	Total
	Ort.±SS (Medyan)	Ort.±SS (Medyan)	Ort.±SS (Medyan)
Yaş (yıl)	31.24 ± 5.24	28.18 ± 5.82	29.75 ± 5.72
Gravida	2.58 ± 1.53 (2)	2.50 ± 1.53 (2)	2.54 ± 1.52 (2)
Parite	1.11 ± 1.18 (1)	1.10 ± 1.14 (1)	1.11 ± 1.16 (1)

Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma.

Tablo 2. Tam idrar tahlili dağılımı

TİT (gr/dl)	Çalışma		Kontrol		Total	
	n	%	n	%	n	%
Negatif	0	0	50	100	50	48.5
1 +	13	24.5	0	0	13	12.6
2 ++	23	43.4	0	0	23	22.3
3 +++	17	32.1	0	0	17	16.5

TİT: Tam idrar tahlili.

Tablo 3. SKB ve DKB dağılımı

	Çalışma	Kontrol	Total
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS
SKB (mmHg)	164.43 ± 23.22	107.0 ± 8.63	136.55 ± 33.80
DKB (mmHg)	105.66 ± 15.00	68.60 ± 6.70	87.67 ± 21.97

SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diastolik kan basıncı; Ort.: Ortalama; SS: Standart sapma.

Tablo 4. Laboratuvar bulguları

	Çalışma	Kontrol	Total
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS
24 saatlik idrar (g/gün)	2.43±1.55	–	2.43±1.55
Üre (mg/dL)	27.64±15.67	20.40±7.33	21.12±12.82
Kreatinin (mg/dL)	0.88±0.46	0.70±0.17	0.81±0.38
Alanin transaminaz (U/L)	50.20±103.4	16.40±7.77	33.79±75.92
Aspartat aminotransferaz (U/L)	91.62±299.9	19.08±6.54	56.41±217.2
Hemoglobin (g/dl)	11.15±1.86	11.71±1.36	11.42±1.65
Hematokrit (%)	33.52±5.28	34.46±3.54	33.98±4.52
Laktat dehidrogenaz (U/L)	433.6±388.6	–	433.6±388.6
Trombosit (mm ³)	197981.1±98296.7	229660.0±60952.8	213359.2±83449.1

Tablo 5. PAPP-A değerlendirmesi

	PAPP-A (MoM)		p
	Ortalama	Standart sapma	
Çalışma	0.76	0.40	0.007**
Kontrol	1.01	0.51	
Student t-test			**<0.01

PAPP-A: Gebelikle ilişkili plazma protein-A.

Tablo 6. PAPP-A için çeşitli noktalardaki tanı tarama testi sonuçları

PAPP-A	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif kes.değ.	Negatif kes.değ.	Doğruluk
<1.05	79.25	32.00	55.26	59.26	56.31
<1.00	77.36	36.00	56.16	60.00	57.28
<0.98	75.47	42.00	57.97	61.76	59.22
<0.93	73.58	48.00	60.00	63.16	61.17
<0.90	69.81	52.00	60.66	61.90	61.17
<0.86	67.92	60.00	64.29	63.83	64.08
<0.78	62.26	62.00	63.46	60.78	62.14
<0.75	58.49	64.00	63.27	59.26	61.17

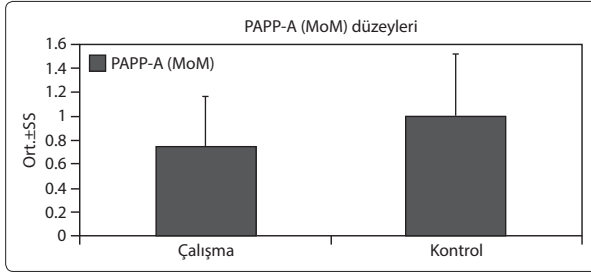
PAPP-A: Gebelikle ilişkili plazma protein-A.

PAPP-A için çeşitli değerlerde tarama testi için duyarlılık ve özgüllük sonuçları hesaplandı. PAPP-A için en iyi kestirim değerinin 0.86 MoM olduğu bulundu. MoM değerinin 0.86 ve daha düşük olgularda hastalığı yakalama durumunun; duyarlılık %67.92; özgüllük %60.0; pozitif kestirim değeri %64.29 ve negatif kestirim de-

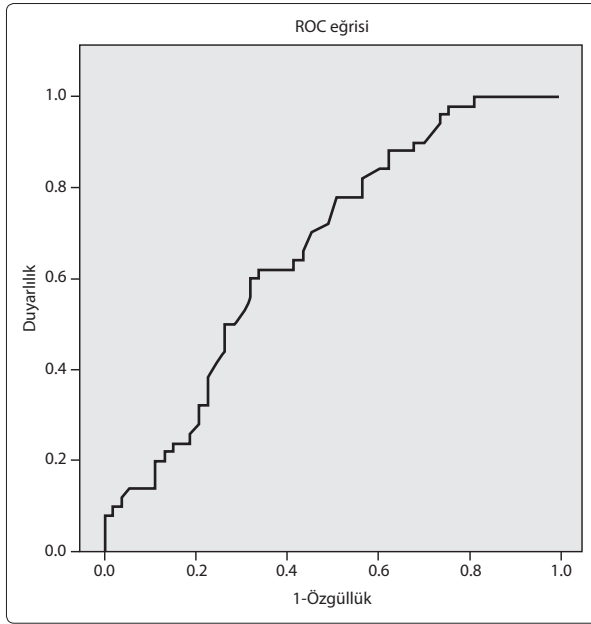
ğeri %63.83 olarak saptandı (Tablo 6). Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan 0.666, standart hatası 0.053 olarak saptandı (Tablo 7, Şekil 2).

Tartışma

Preeklampsi açısından riskli hastaların erken dönem-



Şekil 1. Gebelikle ilişkili plazma protein-A düzeyleri dağılımı.



Şekil 2. Gebelikle ilişkili plazma protein-A için elde edilen ROC eğrisi.

de belirlenip sık takiplerinin yapılması komplikasyonları önlemek için çok önemlidir. Bu tür hastaları yakından takip maternal komplikasyonları önleyebileceği gibi fetal kötü sonuçları da azaltacaktır. Özellikle ilk trimesterde yapılmış bulunan ikili tarama testindeki değerlerin kullanılmasıyla hangi gebeler daha yakın

takip edileceği belirlenebilir.

Birçok çalışma preeklampsiyi önceden öngörebilecek parametreler üzerine yapılmıştır. Bütün bu çalışmalara rağmen bu konuyla ilgili kesin bir sonuca varılamamıştır. Özellikle kullanılan PAPP-A değerleri riskli olabilecek gebelerin belirlenmesini ve bu gebelerin daha dikkatli takip edilmesini sağlayacaktır.

Çeşitli araştırmacılar PAPP-A'nın preeklampsi öngörüsündeki değerini araştırmışlardır. Bu araştırmalardan Meloni ve ark.nın üç yıl boyunca yürüttükleri çalışmada, 973 hasta incelenmiştir. Bu hastaların 111'inde hipertansiyon gelişmiştir. Hastalardaki PAPP-A MoM değerleri 0.53 ile 1.08 arasında değişmiş. PAPP-A MoM <0.8 değerinde %68 duyarlılık ve %86 özgüllük ile preeklampsinin öngörülebileceği sonucuna varmışlardır.^[8]

Spencer ve ark. (2007) 446 kontrol ve erken preeklampsi gelişen 44 hastada yaptıkları çalışmada median PAPP-A MoM değerlerinin kontrol grubu için 1 MoM olarak belirlemişken çalışma grubu için median PAPP-A MoM değerini 0.89 MoM olarak saptamışlardır. Bu sonuçta $p=0.042$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.^[12]

Yine aynı grubun 2008 yılında 222 preeklampitik gebede yaptıkları çalışmada bu hastaların 11–13. haftalardaki median PAPP-A MoM değerinin 0.772 (%95 GA 0.6905-0.8605) olarak, kontrol grubunun 1.0431 (95% GA 1.0373–1.0497) değerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir ($p<0.001$).^[10]

Pilalis ve ark. (2007) 878 gebe üzerinde yaptıkları araştırmanın sonucunda PAPP-A değerinin 10. persantilin altında olmasının preeklampsi gelişimini %34 oranında öngörebildiğini ve uterin arter Doppleri ile birlikte kullanımının öngörü şansını artırabileceğini ifade etmişlerdir.^[9]

Tablo 7. PAPP-A için elde edilen ROC eğrisi

Eğri altında kalan alan				
PAPP-A (MoM)				
Alan	Standart hata(a)	p	Güven aralığı %95	
			Üst	Alt
0.666	0.053	0.004	0.562	0.770

Goetzing ve ark.nın 2003–2009 yılları arasında birinci trimester anomali taraması yapılan 3716 gebede yaptıkları geriye dönük kohort çalışmasında PAPP-A MoM değerinin 10. persantilin altında olmasının preeklampsisi gelişme riskini OR 1.6 (%95 GA 1.3–2.6) olarak artırdığını belirlemiş ve ilk trimester düşük PAPP-A değerinin preeklampsisi gelişimini öngörmede orta derecede etkili olduğunu belirtmişlerdir.^[13]

Poon ve ark.nın düşük PAPP-A MoM değerinin preeklampsisi gelişimini öngörmedeki yerini araştırmak amacıyla 156'sında preeklampsisi gelişen 8051 gebe üzerinde yaptıkları çalışmada, etkilenmemiş grupta 1.002 olan medyan PAPP-A değerini erken preeklampsisi gelişen grupta 0.555, geç preeklampsisi gelişen grupta 0.911 olarak tespit etmişler. Bu sonuçlarla erken preeklampsisi gelişen gruptaki PAPP-A düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.^[14]

Akolekar ve ark., 127'sinde preeklampsisi gelişen 636 hastanın 11–14 hafta PAPP-A düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada medyan PAPP-A 0.991 bulunmuşken erken preeklampsisi gelişen grupta 0.535 MoM ($p<0.0001$) ve geç preeklampsisi gelişen grupta 0.929 MoM ($p=0.015$) olarak azalmış saptanmıştır. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.^[15] Yine aynı grubun 2011 yılında yayınladıkları diğer bir çalışmada 752'sinde preeklampsisi gelişen 33602 gebede serum PAPP-A düzeyinin diğer biyokimyasal markerlarla birlikte kullanımının preeklampsisi öngörüsü için taramanın sensitivitesini artırdığını belirtmişlerdir. Erken preeklampsisi gelişen 112 hastanın ilk trimester medyan PAPP-A MoM düzeylerini 0.63 (0.4–1.14) olarak belirlemişler. Orta preeklampsisi gelişen 187 hastanın ilk trimester medyan PAPP-A MoM düzeylerini 0.79 (0.53–1.11) olarak belirlemişler. Geç preeklampsisi gelişen 453 hastanın ilk trimester medyan PAPP-A MoM düzeylerini 0.90 (0.62–1.29) olarak belirlemişler. Tüm bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.0001$).^[16]

Smith ve ark. ilk trimesterde yapılan PAPP-A ölçümlerinde beşinci persantilin altındaki değerlere sahip olan gebelerin ölü doğum riskiyle preeklampsisi riskinin artmış olduğunu tespit etmişlerdir.^[17]

Odibo ve ark. preeklampsisi öngörüsü amacıyla doğuma kadar takip edilen 452 gebe üzerinde planladıkları ileriye yönelik kohort çalışmada 42 gebede preeklampsisi gelişmiş ve bu hastaların medyan PAPP-A MoM değerleri diğerlerine göre düşük bulunmuş.^[18]

Ong ve ark. düşük PAPP-A düzeyinin gebelik komplikasyonlarını öngörmedeki yerini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada PAPP-A MoM düzeyi 10. persantilin altında kalan hastaların %20'sinde preeklampsisi geliştiğini belirlemişler.^[19]

Biz de çalışmamızda 53'ü çalışma grubu, 50'si kontrol grubu olmak üzere toplam 103 olguyu ilk trimester tarama testleri PAPP-A MoM değerlerine göre preeklampsisi gelişiminin öngörülebilirliğinin mümkün olup olmadığını değerlendirdik.

Çalışma grubumuzu oluşturan 53 preeklampsisi gebenin ilk trimester tarama testi medyan MoM değeri 0.76, kontrol grubumuzu oluşturan 50 preeklampsisi olmadığı bilinen gebenin ilk trimester tarama testi medyan MoM değeri 1.01 olarak saptanmıştır. Çalışma grubunun PAPP-A düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır ($p<0.01$). PAPP-A MoM düzeyi kestirim değeri 0.86 olarak alındığında MoM değeri daha düşük olgularda hastalığı yakalama durumunun; duyarlılık %67.92; özgüllük %60.0; pozitif kestirim değeri %64.29 ve negatif kestirim değeri %63.83 olarak öngörülebileceği saptanmıştır. Bu bulgular temel olarak literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte özgüllüğü daha düşük saptandı. Bunun da preeklampsisi hasta grubu erken ve geç olarak ayrılmasına bağlı olduğu düşünüldü. Biz de çalışmamızda PAPP-A MoM düzeyi kestirim değeri 0.86 olarak alındığında preeklampsisi gelişecek hastaların %66'sını öngörebileceğimizi belirledik.

Sonuç

Çalışmamızda ilk trimester tarama testinde bakılan PAPP-A MoM değerinin preeklampsisi öngörüsünde önemli bir marker olabileceği saptandı. Zaten birinci trimester tarama testleride kullanılan PAPP-A için ek bir maliyet ve zaman gerektirmez. Rutinde de bakılan PAPP-A değerleriyle preeklampsisi açısından riskli olabilecek gebeler tespit edilerek yakın takibe alınabilir. Böylelikle preeklampsinin yol açtığı maternal ve fetal komplikasyonlar azaltılabilir.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. Lancet 2001;357(9251):209–15. [CrossRef](#)
2. Özdemir İ, Gül ÖK, Yücel O. Preeklampsisi, eklampsisi ve

- HELLP sendromunda maternal morbidite ve mortalite nedenleri. *Düzce Tıp Fakóltesi Dergisi* 2003;3(1):5–9.
3. Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, Bell EA, Brown HL, Hage ML, et al. Preventability of pregnancy-related deaths: results of a state-wide review. *Obstet Gynecol* 2005;106(6):1228–34. [CrossRef](#)
 4. Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118(2):223–36.
 5. Hughes G, Bischof P, Wilson G, Klopper A. Assay of a placental protein to determine fetal risk. *Br Med J* 1980;280(6215):671–3. [CrossRef](#)
 6. Consuegra-Sanchez L, Fredericks S, Kaski JC. Pregnancy-associated plasma protein A: Has this biomarker crossed the boundary from research to clinical practice? *Drug News Perspect* 2009;22(6):341–8. [CrossRef](#)
 7. Barnea ER, Bischoff P, Page C, DeCherney AH, Herrmann W, Naftolin F. Placental and circulating pregnancy-associated plasma protein A concentrates in normal and pathological term pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986;68(3):382–6. [CrossRef](#)
 8. Meloni P, D'Angeli I, Piazze J, Cerekya A, Simari T, Pala A, et al. First trimester PAPP-A levels associated with early prediction of pregnancy induced hypertension. *Hypertens Pregnancy* 2009;28(4):361–8. [CrossRef](#)
 9. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29(2):135–40. [CrossRef](#)
 10. 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(1):7–10. [CrossRef](#)
 11. Huang T, Hoffman B, Meschino W, Kingdom J, Okun N. Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2010;30(5):471–7. [CrossRef](#)
 12. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29(2):128–34. [CrossRef](#)
 13. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free β -hCG. *Prenat Diagn* 2010;30(12-13):1138–42. [CrossRef](#)
 14. 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(1):23–33. [CrossRef](#)
 15. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(6):732–9. [CrossRef](#)
 16. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31(1):66–74. [CrossRef](#)
 17. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1762–7. [CrossRef](#)
 18. Odibo AO, Zhong Y, Goetzinger KR, Odibo L, Bick JL, Bower CR, et al. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. *Placenta* 2011;32(8):598–602. [CrossRef](#)
 19. 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(10):1265–70. [CrossRef](#)