

Klinik Çalışma

# İlk Trimester Maternal Serum PAPP-A ve Serbest Beta-hCG Değerlerinin Gebelik Komplikasyonları ile İlişkisi

Emel Kurtoğlu \*, Zühal Perçin \*\*

## Özet

**Amaç:** İlk trimesterde maternal serum gebelikte ilişkili plazma protein A (PAPP-A) ve beta-human koryonik gonadotropin ( $\beta$ -hCG) değerlerinin ilerleyen gebelik haftalarında gelişen komplikasyonlarla ilişkisini araştırmak.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya T. C. S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine antenatal bakım için başvuran 18-35 yaş arasındaki, gebelik yaşları 10 hafta 6 gün ile 13 hafta 6 gün arasında tekil canlı gebeliği olan, kötü obstetrik öyküsü ve sistemik bir hastalığı bulunmayan ve sigara kullanmayan 94 gebe dahil edildi. Hastaların --- serumlarında PAPP-A ve  $\beta$ -hCG değerleri ölçüldü. Elde edilen sonuçlar gebelik yaşı ve maternal ağırlığa göre medyan katsayıları (Multiples of Median, MoM) esas alınarak değerlendirildi. Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grubun değerlerinin karşılaştırılması Mann-Whitney testi kullanılarak yapıldı.

**Bulgular:** Doksan dört ( 94) hastanın 77'sinin (%78) gebeliği sorunsuz seyretti ve sonuçlandı. Geri kalan 17 (%22) hastada komplikasyon gelişti. Çalışmaya katılan gebelerde komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupların PAPP-A ve  $\beta$ -hCG medyan değerleri karşılaştırıldığında, düşük PAPP-A değerleri ile DDA (Düşük doğum ağırlığı) gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p= 0, 041$ ). PAPP-A ile araştırılan diğer gebelik komplikasyonları (preeklampsi, GDM, IUGG ve YDA) arasında ve  $\beta$ -hCG ile bakılan tüm gebelik komplikasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p= 0, 246$ ;  $p= 0, 691$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada, ilk trimester maternal serum biyokimyasında bakılan PAPP-A değerleri ile DDA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunurken, PAPP-A'nın araştırılan diğer komplikasyonlarla ve  $\beta$ -hCG'nin bakılan hiçbir komplikasyonla arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. İlk trimester PAPP-A değeri ölçümünün SGA gelişimi tahmininde kullanılabileceği düşünülmüştür.

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

Antenatal takipte fetal anomalilerin tespiti için ultrasonografinin yanı sıra biyokimyasal tarama testlerinin de kullanılması ile daha iyi gebelik sonuçları elde edilmeye başlanmıştır (1) (Tablo 1). Kromozomal ve yapısal anomali risk tayininin yanı sıra, son yıllarda, tarama testlerindeki biyokimyasal belirteçlerin, gebelik

komplikasyonlarını öngörmede de kullanılabilecekleri tespit edilmiştir ve bu gelişme, maternal-fetal morbidite ve mortalitenin düşürülmesine katkı sağlayacak gibi görünmektedir.

İlk trimester tarama testi, diğer adıyla ikili tarama testi, daha erken dönemde mevcut anomaliler hakkında fikir vermesi ve eğer gerekiyorsa daha erken haftalarda gebeliğin terminasyonuna imkan vermesi nedeniyle daha avantajlıdır. Gebeliğin 11 ile 14. haftaları arasında maternal serum PAPP-A ve  $\beta$ -hCG değerleri ölçülür. Genellikle anne yaşı ve nukal translusensi ile kombine edilerek anomali riski tayini yapılır.

Gebelikte ilişkili plazma protein A (PAPP-A), normal gebeliklerde ilk olarak 8. haftada kanda tespit edilir, trofoblastlardan salgılanır (2).

\*Konya Ereğli Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

\*\*Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Araştırma Hastanesi

**Yazışma Adresi:** Dr. Emel Kurtoğlu

Pir Ömer mah. Dr. Rauf Denktaş Kıbrıs cad. Mavi Köşk apt. 2. kat No:6 Ereğli- Konya

Tel no:0332-713-19-27

Cep no:0505-260-02-39

Makale Geliş Tarihi: 13.6.2011

Makale Kabul Tarihi: 10.10.2011

Tablo 1. Trizomi 21 için tarama testleri ve yanlış pozitiflik oranları ile saptama oranları (1)

Tarama Testi	Saptama Oranı	Yanlış Pozitiflik Oranı
Maternal yaş (MY)	%30 (veya %50)	%5 (veya %15)
MY + serum beta-hCG + PAPP-A (11-14 hafta)	%60	%5
MY + NT (11-14 hafta)	%75 (veya %70)	%5 (veya %2)
MY + NT + nazal kemik (11-14 hafta)	%90	%5
MY + NT + serum beta-hCG + PAPP-A (11-14 hafta)	%90 (veya %80)	%5 (veya %2)
MY + NT + NK + serum beta-hCG + PAPP-A (11-14 hafta)	%97 (veya %95)	%5 (veya %2)
MY + 15-18 gebelik haftası serum biyokimyası	%60-70	%5
16-23 haftada belirteçler ve fetal anomali ultrasonografisi	%75	%10-15

MY:Maternal yaş,NT:Nukal translusensi,NK:Nazal kemik.PAPP-A:Pregnancy associated plasental plasma protein A,beta-hCG:beta-human chorionicgonadotrophin.

$\beta$ -hCG, human koryonik gonadotropin ise, glikoprotein hormonunu meydana getiren iki subünitten birisidir, sinsityotrofoblastlar tarafından sentezlenir.

Trimester maternal serum PAPP-A ve  $\beta$ -hCG değerlerinin, kromozomal anomali riski tayini dışında, ilerleyen gebelik haftalarındaki komplikasyonları öngörmeye anlamlı olabileceği fikri, araştırmacıları bu konuda çok sayıda çalışma yapmaya sevk etmiştir (3, 4). Özellikle preeklampsi gibi maternal ve fetal morbidite ve mortalitesi yüksek olan komplikasyonların erken tanı ve tedavisine katkısı olması ihtimali konuya olan ilgiyi her geçen gün artırmaktadır.

Yapılan çalışmalarda, gebelik komplikasyonlarıyla ilk trimesterde ölçülen maternal serum PAPP-A ve  $\beta$ -hCG değerlerinin ilişkisi araştırılmış ve farklı sonuçlar bulunmuştur. Preeklampsi ile ilgili olarak çok sayıda yayın mevcut olup, PAPP-A değerlerindeki düşüşün anlamlı olduğu belirtilmiştir (5-7).

Literatürde yer alan diğer çalışmalarda, gebelik komplikasyonlarından; gestasyonel diyabet, düşük doğum ağırlığı, yüksek doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği ve preterm eylem ile maternal serum PAPP-A ve  $\beta$ -hCG değerleriyle anlamlı ilişkiler saptanmıştır (3-5, 8-10). Buna karşın Morssink ve arkadaşları ilk trimester PAPP-A ve  $\beta$ -hCG değerlerinin preterm eylem ile anlamlı ilişkisinin bulunmadığını belirtmişlerdir (11).

Alışmamızda, ilk trimester maternal serum PAPP-A ve  $\beta$ -hCG değerlerinin gestasyonel diyabet, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği (IUGG), düşük doğum ağırlığı (DDA), yüksek doğum ağırlığı (YDA) ile ilişkisinin olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine, Ocak 2008- Ekim 2008 tarihleri arasında antenatal takip için başvuran, 18-35 yaş arası, gebelik haftaları 10 hafta 6 gün ile 13 hafta 6 gün arasında tekil canlı gebeliği olan, herhangi bir sistemik hastalığı ve kötü obstetrik öyküsü olmayan ve sigara kullanmayan 120 gebe dahil edilmiştir. Çalışmadan dışlanma kriterleri ise; < 18 yaş, > 35 yaş, sigara kullanımı, sistemik hastalık bulunması, gebelik haftası < 10 hafta 6 gün veya > 13 hafta 6 gün olması, çoğul gebelik, genetik hastalık veya kötü obstetrik öykü (anomali bebekte doğmuş olmak, genetik hastalık taşıyıcılığı, komplike gebelik vs.) varlığı olarak belirlenmiştir. Dünya Tıp Birliği Helsinki 2000 Bildirgesi imzalanmış, etik kurul onayı ve hastalardan bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

On hafta 6 gün ile 13 hafta 6 gün arasındaki gebelik haftalarında, gebelerden PAPP-A ve  $\beta$ -hCG ölçümü için serum örneği vakumlu, jelli, pıhtı aktivatörlü tüpe alınmış, 1500-2000 devirde 10 dk santrifüj edilmiş, 2-8 derecede 5 gün muhafaza edilmiştir. Doldurulan ilk trimester tarama testi formuyla birlikte biyokimya laboratuvarında PAPP-A ve  $\beta$ -hCG değerleri, sandwich ELİSA yöntemiyle çalışılmıştır (12).

Elde edilen PAPP-A ve  $\beta$ -hCG sonuçları gebelik yaşı ve maternal ağırlığa göre medyan katsayıları (Multiples of Median, MoM) esas alınarak değerlendirilmiştir. Değişik çalışmalardaki medyan ve MoM değerleri arasında saptanan farklar o testin yapıldığı toplumdaki gebelerin gebelik yaşlarındaki farklılıklara bağlıdır.

Daha sonra bu gebeler, ikinci trimesterde (24-28. gebelik haftaları) çağırılarak, vücut ağırlıkları

ve istirahat kan basıncı ölçümleri, 50 gram glukoz yükleme testi, bu testin >140 mg/dl olması halinde 100 gram glukoz yükleme testi, 24 saatlik idrarda toplam protein ölçümü yapılmış, ultrasonografi ile fetal ağırlık takibi ise Yudkin ve arkadaşlarının (13) gestasyonel haftaya göre belirledikleri büyüme eğrilerine göre yapılmıştır.

Üçüncü trimesterde de (36-40. gebelik haftaları) glukoz yükleme testi dışındaki diğer ölçümler tekrarlanmış, ek olarak non-stres test, gereği halinde obstetrik doppler ultrasonografi ve fetal biyofizik profil ile hastalar değerlendirilmiş ve böylece muhtemel gebelik komplikasyonlarından preeklampsi, gestasyonel diyabet, intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve yüksek doğum ağırlığı araştırılmıştır. Gebeler doğum sonrası da tek tek telefonla aranarak bebek doğum ağırlıkları kaydedilmiştir.

Preeklampsi, öncesinde normal kan basıncı olan bir gebede, 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon >140/90 mm Hg, ve proteinüri, 30 mg/dl, 300 mg/24 saat, saptanması olarak tanımlanmaktadır (14). Gestasyonel diyabet, ilk defa gebelik esnasında değişik derecelerde karbonhidrat intoleransı tespit edilmesi olarak tanımlanır, 50 g yükleme ve 100 gram doğrulama testleri ile kan şekeri seviyeleri ölçülür (15). İntrauterin gelişme geriliği, IUGG, maternal, fetal ve plasental patolojiler sonucu ortaya çıkabilen, hesaplanan fetal ağırlığın gebelik haftasına göre %10'luk persentil altında kalması olarak tanımlanır. Bu durumu patolojik durum ile konstitüsyonel küçüklükten ayırmak oldukça zordur ve bu amaçla; doğru gestasyonel yaş tayini, ultrasonografi ile fetal anatomik yapı, amniyotik sıvı ölçümü, incelemeler arası fetal gelişim ve doppler ultrasonografi ile fetoplazental ünitenin değerlendirilmesi gereklidir (16). Düşük doğum ağırlığı, DDA, gebelik haftasına göre % 10'luk persentil altında doğum ağırlığıdır (16). Yüksek doğum ağırlığı, YDA, ise % 90'luk persentil üstünde doğum ağırlığı olarak tanımlanır (16).

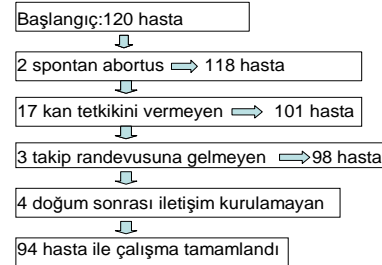
Çalışmaya alınan gebelerden 2'sinin ilk trimester sonunda spontan abortus yapması, 17'sinin ise ilk trimesterde istenen kan tetkikini vermemeleri, 3'ünün ikinci ve üçüncü trimesterdeki randevularına gelmemeleri ve 4 tanesinin irtibat telefonlarını hatalı vermeleri nedeniyle, çalışma ancak 94 gebeyle tamamlanabilmiştir.

Verilerin analizi SPSS for Windows 11. 5 paket programında yapılmış, sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya

ortanca (minimum - maksimum) olarak nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde gösterilmiştir. Komplikasyon saptanan ve saptanmayan gruplar arasında yaş ve vücut ağırlığı ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Student's t testi ile PAPP-A ve  $\beta$ -hCG ortancaları yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasında parite dağılımı yönünden farkın önemliliği ise Pearson Ki-Kare veya Fisher'in Tam Sonuçlu Olasılık testi ile araştırılmış, sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkinin önemliliği Spearman'ın "rho" katsayısı ve önemlilik düzeyi saptanarak değerlendirilmiş ve  $p < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Olguların yaşları 18 ile 35 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması  $25,52 \pm 2$  idi. Gebelerin 45 tanesi (%47,9) nullipar, 49 tanesi (%52,1) multipar idi. Gebelik yaşlarının en küçüğü 11 hafta ve en büyüğü 13 hafta 6 gündü.



Çalışmaya dahil edilen gebelerin 77 tanesinde (%78) herhangi bir komplikasyon gelişmedi. Gebelik süresi boyunca geri kalan 17 hastanın (%22), 5'inde gestasyonel diyabet, 4'ünde preeklampsi, 2'sinde IUGG (Intrauterin gelişme geriliği), 4'ünde DDA (Düşük doğum ağırlığı) ve 4'ünde YDA (Yüksek doğum ağırlığı) gelişti.

Maternal yaş, ikinci ve üçüncü trimesterde ölçülen vücut ağırlığı ve paritelerin komplikasyon gelişimi ile arasındaki ilişki tablo 2'te gösterilmiştir.

Maternal yaş ile bütün komplikasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. ( $p = 0,027$ ) Maternal vücut ağırlığı ve çalışmadaki gebelerin pariteleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak bir anlamlı değildi. ( $p = 0,142$ ) ( $p = 0,541$ ) İlk trimester PAPP-A ve  $\beta$ -hCG medyan

Tablo 2. 2. ve 3. Trimesterde Komplikasyon Saptanan ve Komplikasyon Saptanmayan Gruplar Arasında Yaş ,Vücut Ağırlığı ve Parite Düzeylerinin Dağılımı

	GDM		Pre-Eklampsi		IUGG		DDA		YDA		Total Komplikasyonlar
	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok	var	yok	p değerleri
Yaş	29.2 ±2.1	25.3 ±5.1	26.5 ±4.4	25.5 ±5.1	23.0 ±1.4	25.6±5.1	24.7 ±3.3	25.6 ±5.1	30.7 ±3.0	25.3 ±5.0	0.027
Vücut ağırlığı	67.2 ±11.0	59.5 ±9.6	64.5 ±15.4	59.7 ±9.6	70.0 ±14.1	59.7±9.7	59.0 ±3.6	59.9 ±10.0	62.2 ±10.9	59.8 ±9.8	0.142
Multipar	3 %60.0	45 %51.1	2 %50.0	47 %52.2	0	49 %53.3	1 %25	48 %53.3	4 %100	45 %50.0	0.541
Nullipar	2 %40.0	43 %48.9	2 %50.0	43 %47.8	2 %100	2 %100	3 %75	42 %46.7	0	45 %50.0	0.541

GDM:Gestasyonel diyabetes mellitus,IUGG:Intrauterin gelişme geriliği,DDA:Düşük doğum ağırlığı,YDA:Yüksek doğum ağırlığı

Tablo 3. 2. ve 3. Trimesterde Komplikasyon Saptanan ve Komplikasyon Saptanmayan Gruplar Arasında PAPP-A ve beta-hCG Düzeylerinin Dağılımı

Komplikasyonlar	Gruplar	PAPP-A	p	beta-hCG	p
Gestasyonel Diyabet	Negatif	1.01 (0.10 – 3.11)	0.098	0.56 (0.11 – 2.40)	0.404
	Pozitif	1.83 (0.53 – 2.07)		0.71 (0.60 – 1.02)	
Preeklampsi	Negatif	1.02 (0.10 – 3.11)	0.111	0.59 (0.11 – 2.40)	0.067
	Pozitif	2.76 (0.16 – 3.11)		1.14 (0.58 – 1.73)	
IUGG	Negatif	1.02 (0.10 – 3.11)	0.947	0.60 (0.11 – 2.40)	0.346
	Pozitif	1.63 (0.16 – 3.11)		1.16 (0.58 – 1.73)	
DDA	Negatif	1.04 (0.10 – 3.11)	0.041	0.62 (0.11 – 2.40)	0.064
	Pozitif	0.57 (0.30 – 0.93)		0.27 (0.18 – 0.31)	
YDA	Negatif	1.02 (0.10 – 3.11)	0.964	0.60 (0.11 – 2.40)	0.892
	Pozitif	1.16 (0.53 – 1.42)		0.61 (0.28 – 0.83)	
Komplikasyon	Negatif	1.00 (0.10 – 3.11)	0.246	0.54 (0.11 – 2.40)	0.691
	Pozitif	1.41 (0.16 – 3.11)		0.63 (0.18 – 1.73)	

IUGG:Intrauterin gelişme geriliği,DDA:Düşük doğum ağırlığı,YDA:Yüksek doğum ağırlığı

değerleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki tablo 3'te gösterilmiştir. APP-A medyan değerleri ile yalnızca DDA gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p = 0, 041). β-hCG ile gebelik komplikasyonları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p = 0, 691). Bebek doğum ağırlıklarına bakıldığında ise, PAPP-A ve β-hCG değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı (PAPP-A için r: 0.322, p = 0.002) β-hCG için r: 0.222, p = 0.032)

### Tartışma

İlk trimester maternal serum PAPP-A ve β-hCG'nin, 90'lı yıllardan bu yana gebelik komplikasyonlarıyla ilişkili olabileceği

düşünülmüş ve bu konuda çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Goetzing ve arkadaşlarının 2010'da yaptıkları çalışmalarında, ilk trimesterdeki düşük PAPP-A seviyeleri ile preeklampsi gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır (6) .

Benzer bir başka çalışmada, Spencer ve arkadaşları, düşük PAPP-A düzeyinin preeklampsi ile ilişkili olduğunu, β-hCG'nin ise her iki grupta da farklılık göstermediğini bulmuşlardır (5). Bir diğer çalışmalarında, preeklampsi gebelerde ve preterm doğumlarda, PAPP-A seviyelerini anlamlı olarak daha düşük bulmuşlar, β-hCG 'de ise anlamlı bir fark saptamamışlardır (17). Çalışmamızda preeklampsi ile ilk trimester maternal serum

PAPP-A ve  $\beta$ -hCG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Canini ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, düşük maternal serum PAPP-A değerlerinin DDA ile, yüksek değerlerinin ise YDA ile ilişkili olduğu,  $\beta$ -hCG'nin ise sadece preeklampitik hastalarda düşük değerlerde bulunduğu bildirilmiştir (7). Bizim çalışmamızda da düşük PAPP-A değerleri yalnız DDA ile ilişkili bulunmuştur,  $\beta$ -hCG ise hiçbir komplikasyonda anlamlı bir değişiklik göstermemiştir.

Dane ve arkadaşları, ilk trimester düşük PAPP-A değerleri ile düşük doğum ağırlığı ve boyu ve gebelik komplikasyonları arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (18). Benzer olarak, Spencer ve arkadaşları, yayınlanan bir çalışmalarında, PAPP-A ve  $\beta$ -hCG MoM değerleri ile DDA arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, maternal serum PAPP-A seviyesi düştükçe DDA görülme oranının arttığını bulmuşlardır (19). Bu çalışmalarda elde edilen bulgular çalışmamızın sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Kavak ve arkadaşları, maternal serum PAPP-A değerinin hipertansiyon ile komplike gebeliklerde sensitivitesinin %73, spesifitesinin %65 olduğunu, DDA ile komplike olan gebeliklerde ise sensitivitesinin %49, spesifitesinin %76 olduğunu,  $\beta$ -hCG'nin ise gebelik sonuçları için değerli olmadığını belirtmişlerdir (8). Benzer olarak, Tul ve arkadaşları yayınlanan makalelerinde, 10. -14. gebelik haftaları arasındaki düşük maternal serum PAPP-A değerlerinin DDA bebeklerle, yüksek değerlerin YDA bebeklerle ilişkili olduğunu bulmuşlar, yüksek inhibin A değerleriyle de preterm doğum arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (9). Çalışmamızda maternal serum PAPP-A düzeyleri ile DDA gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış,  $\beta$ -hCG düzeyleri ise hiçbir komplikasyon ile anlamlı bulunmamıştır.

Preterm doğum ve IUGG ile ilk trimester biyokimyasal belirteçlerinin ilişkisini araştıran bir çalışmada, Pihl ve arkadaşları, 1734 tekil gebeliği olan hastada düşük PAPP-A ve  $\beta$ -hCG MoM değerleriyle DDA ve preterm doğum arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (4). Bir başka çalışmada Ong ve arkadaşları, düşük PAPP-A değerlerinin preterm doğum haricinde abortus, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, IUGG ve DM (Diabetes Mellitus) ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (10). Bizim çalışmamızda PAPP-A ve  $\beta$ -hCG değerleriyle bu komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Farklı olarak, Krantz ve arkadaşlarının 8012 hastayı kapsayan çalışmalarında, düşük PAPP-A değerlerinin

IUGG, ve preterm doğumla ilişkili olduğu,  $\beta$ -hCG'nin diğer çalışmaların aksine çok düşük değerlerinde IUGG'nin 2,7 kat artmış olduğu bildirilmiştir (3).

Çok geniş kohorta sahip olan FASTER çalışmasında Dugoff ve arkadaşları, 5. persentilden küçük veya eşit ilk trimester maternal serum PAPP-A değerlerinin, 24. gebelik haftasından önceki gebelik kayıpları, preterm doğum, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve DDA ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili olduğunu saptamışlardır (4).

İlk trimester maternal serum PAPP-A ve  $\beta$ -hCG değerlerinin kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olmadığını belirten Morssink ve arkadaşları ise PAPP-A ve  $\beta$ -hCG seviyelerinin IUGG ve preterm doğumla ilişkisinin olmadığını saptamışlardır (11).

Yaptığımız çalışmanın ışığında, düşük PAPP-A değerleri ve DDA arasında bir ilişki olabilir ancak daha çok vaka içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **The Association of the First Trimester Concentrations of Maternal PAPP-A and Free Beta-hCG With Pregnancy Complications**

#### **Abstract**

*Aim: The purpose of this study is to examine the association of first trimester concentrations of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) and beta -human chorionicgonadotrophin ( $\beta$ -hCG) in maternal serum with subsequent pregnancy complications.*

*Methods: The study included 94 non-smoker patients applied to Ministry of Health Ankara Training and Research Hospital who were 18-35 years old and had no systemic disease or bad obstetric history and had singleton alive pregnancies between 10 weeks 6 days and 13 weeks 6 days of gestation. First trimester maternal serum PAPP-A and  $\beta$ -hCG concentrations were measured. Serum marker levels were expressed as gestational age-specific multiples of median (MoMs). The patients divided into two groups; women with normal pregnancies and women that developed complications. Mann-Whitney test was used for comparison of PAPP-A and  $\beta$ -hCG between two groups.*

*Results: Seventy seven (77, 78%) of 94 pregnancies continued and terminated without any complications. Seventeen (17, 22%) patients developed complications. We found statistically significant difference in maternal serum PAPP-A MoMs between pregnancies complicated with SGA and normal pregnancies ( $p = 0, 041$ ). But, no statistically significant differences was found between PAPP-A MoMs and other researched complications (*

*preeclampsia, GDM, IUGR, LGA) and between  $\beta$ -hCG MoMs and any researched pregnancy complications ( $p=0,246$ ;  $p=0,691$ ).*

*Conclusion: In this study, statistically significant difference was found in PAPP-A MoMs between normal pregnancies and those complicated with SGA. But the concentrations of PAPP-A were not associated other researched complications and concentrations of  $\beta$ -hCG were not associated subsequent pregnancy complications. It was thought that first trimester measurement of serum levels of PAPP-A can be used in prediction of SGA.*

**Key words: PAPP-A,  $\beta$ -hCG, pregnancy complications**

### Kaynaklar

1. Boby R, Vile Y. First Trimester Screening Tests. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, editors. High Risk Pregnancy Textbook. 3rd edition. London; Saunders Elsevier 2005; 150-157.
2. Canick JA, Kellner LH. First trimester screening for aneuploidy: serum biochemical markers. Semin Perinatol 1999; 23:359-368.
3. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, 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; 191:1452-1458.
4. Pihl K, Sørensen TL, Nørgaard-Pedersen B, 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; 28:247-253.
5. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. Prenat Diagn 2008; 28:7-10.
6. 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  $\beta$ -hCG. Prenat Diagn 2010; 30:1138-1142.
7. Canini S, Prefumo F, Pastorino D, et al. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. Fertil Steril 2008; 89:174-178.
8. Kavak ZN, Basgul A, Elter K, Uygur M, Gokaslan H. The efficacy of first-trimester PAPP-A and free beta hCG levels for predicting adverse pregnancy outcome. J Perinat Med 2006; 34:145-148.
9. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-beta-hCG, PAPP-A and inhibin-A. Prenat Diagn 2003; 23:990-996.
10. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. BJOG 2000; 107:1265-1270.
11. Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, et al. Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. Prenat Diagn 1998; 18:147-152.
12. Iversen K, Teisner A, Dalager S, Olsen KE, Floridon C, Teisner B. Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) is not a marker of the vulnerable atherosclerotic plaque. Clin Biochem 2011; 44:312-318.
13. Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA, Redman CW, Wilkinson AR. New birthweight and head circumference centiles for gestational age 24 to 42 weeks. Early Hum Dev 1987; 15:45-52.
14. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 2002; 77:67-75.
15. Janzen C, Jeffrey S, Greenspoon Sue M, Palmer. Diabetes Mellitus and Pregnancy In: Alan H. DeCherney, Lauren Nathan, editors. Current Obstetrics and Gynecologic Diagnosis and Treatment. 9th edition. U.S.A; Mc-Graw Hill Companies 2003; 333-335.
16. Ahmet Alexander Baschat. Fetal Growth Disorders. In: D.K.James, P.J.Steer, C. P. Weiner, B. Gonik, editors. High Risk Pregnancy Management Options, 3rd edition. U.S.A; Saunders Elsevier 2007; 240-248.
17. 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; 25:949-953.
18. Dane B, Afacan İ, Dane C, Seval H, Kıray M, Çetin A. Serum PAPP-A değeri ile doğum kilosu ve gebelik komplikasyonlarını öngörebilir miyiz? Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2008; 18:372-376.
19. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 31:15-19.