T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

BİRİNCİ TRİMESTER MATERNAL SERUM DÜZELTİLMİŞ PAPP - A (PREGNANCY-ASSOCIATED PLASMA PROTEIN A) VE SERBEST B-HCG (HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN) DEĞERLERİNİN FETAL DOĞUM AĞIRLIĞI İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. GÖKHAN KILIÇ

Ankara, 2018

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

BİRİNCİ TRİMESTER MATERNAL SERUM DÜZELTİLMİŞ PAPP - A (PREGNANCY-ASSOCIATED PLASMA PROTEIN A) VE SERBEST B-HCG (HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN) DEĞERLERİNİN FETAL DOĞUM AĞIRLIĞI İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. GÖKHAN KILIÇ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. AYŞE FİLİZ YAVUZ

Ankara, 2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve beceri edinmemde, ilgi ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, geniş bilgi ve deneyimlerini aktaran klinik şefimiz sayın hocam Prof. Dr. Ayşe Filiz Yavuz' a;

Asistanlığım süresince her konuda yardımlarını esirgemeyen uzmanlarımız Dr. Hilal Ağış, Dr. Ayşegül Çinkaya, Dr. Emine Çelen, Doç. Dr. Hüseyin Levent Keskin, Dr. Ulaş Çalı, Yard. Doç. Dr. Emre Erdem Taş, Dr. Gülin Feykan Yeğin, Dr. Gamze Yılmaz, Yard. Doç. Dr. Raziye Desticioğlu ve Doç. Dr. Melahat Yıldırım' a;

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığımız iş arkadaşlarım ve dostlarıma;

Ve bugünlere gelmemde en büyük katkıya sahip, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim aileme;

Teşekkürler.

Gökhan Kılıç
Ankara, 2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....ii
ABSTRACT.....iii
KISALTMALAR LİSTESİ.....iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....v
TABLOLAR LİSTESİ.....vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER.....2
2.1. Birinci Trimester Tarama 2
2.2. Serbest beta HCG (f B-hCG).....3
2.3. Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) 6
2.3.1. PAPP-A Yapısı ve Fonksiyonları 7
2.3.2. PAPP-A Geni Bloke Fareler.....8
2.3.3. PAPP-A' nın Klinik Kullanımı.....8
2.3.4. Gebelikte PAPP-A.....9
2.3.5. PAPP-A ve B-hCG' nin Serum Düzeylerini Etkileyen Faktörler.....10
2.4. İntrauterin Büyüme.....11
2.4.1. İnrauterin Büyümeyi Etkileyen Faktörler.....11
2.4.1.1. Genetik Faktörler.....11
2.4.1.2. Hormonlar ve Büyüme Faktörleri.....12
2.4.1.3. Uterus İçi Ortam Faktörleri.....12
2.4.2 Büyüme faktörleri.....13
2.4.2.1. Büyüme Hormonu.....13
2.4.2.2. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (GHRH).....14
2.4.2.3. Ghrelin (GHS).....14
2.4.2.4. İnsüline Benzer Büyüme Faktörleri (IGF' ler).....15
2.4.2.5. IGF Reseptörleri (IGF-R).....16

2.4.2.6. İnsüline Benzer Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler ……..16
2.4.2.7. IGFBP Proteazlar…….17
2.4.2.8. IGFBP Benzeri proteinler (IGFBP-rP' ler)……..…18
2.5. İntrauterin Gelişme Geriliği……..18
2.5.1. Fetoplasental Nedenler……...19
2.5.1.1. İntrauterin Fetal Enfeksiyonlar……....19
2.5.1.2. Kromozomal Anormallikler…….19
2.5.1.3. Plasental Anormallikler……....19
2.5.2. Maternal Nedenler…….….20
3. GEREÇ VE YÖNTEM ……21
4. BULGULAR……...24
5. TARTIŞMA……....35
6. SONUÇ ……...39
7. KAYNAKLAR……....40
8. ÖZGEÇMİŞ……54

ÖZET

Amaç: Birinci trimester taraması serum biyokimyasal belirteçleri olan maternal PAPP - A (Pregnancy-Associated Plasma Protein A) ve Serbest β-hCG (Human Chorionic Gonadotropin) değerlerinin fetal doğum ağırlığı ile ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Araştırmanın örneklemi için Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümü - Obstetri polikliniğine Ocak 2009- Aralık 2016 tarihleri arasında ilk trimester kombine tarama testi yaptırmak üzere başvuran 554 olgu çalışmaya dahil edilmiş, antenatal takipleri ve gebelik sonuçları incelenmiştir. Maternal serum PAPP-A ve serbest B-HCG seviyelerinin düzeltilmiş MOM değerleri ile fetal doğum ağırlığı (SGA (small for gestational age- gebelik haftasına göre küçük= fetal doğum ağırlığının 10. persentilin altında olması) ve LGA (large for gestational age- gebelik haftasına göre büyük= fetal doğum ağırlığının 90. persentilin üstünde olması)) arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Sonuçlar değerlendirilirken p değerinin < 0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Sonuç: Birinci trimester düzeltilmiş PAPP-A değeri ile SGA arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (RR, 1 / 0.333; % 95 CI, 0.1-0.8, p = 0.030). Ancak, PAPP-A ve LGA arasında benzer bir ilişki tespit edilememiştir. Benzer olarak, SGA ve LGA öngörüsünde kullanılabilecek istatistiksel anlamlı bir B-hCG değeri saptanamamıştır (p> 0.05).

Anahtar Kelimeler: birinci trimestr tarama, B-hCG, fetal ağırlık, fetal gelişme geriliği, LGA, PAPP-A, SGA

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the relationship between maternal PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein A) and free β-hCG (Human Chorionic Gonadotropin) values with fetal birth weight.

Material and Method: 554 patients who applied to Yıldırım Beyazıt University Atatürk Training and Research Hospital Obstetrics Clinic between January 2009 and December 2016 for first trimester combined screening tests were included in the study, for the sample of the study, antenatal follow-up and pregnancy outcomes were examined. Relationship between corrected MoM values of maternal serum PAPP-A and free B-HCG levels and fetal birth weight (SGA (small for gestational age- fetal birth weight <10. percentile) and LGA (large for gestational age - fetal birth weight > 90. percentile)) were analysed. P value was <0.05 was considered statistically significant.

Conclusion: Correlation between PAPP-A value and SGA was found to be statistically significant (RR, 1 / 0.333; 95% CI, 0.1-0.8, p = 0.030). However, a similar prediction could not be determined between PAPP-A and LGA. In B-hCG analyses, B-hCG value was not observed in favor of both SGA and LGA predictions.

Key Words: B-hCG, fetal weight, first trimester screening, intrauterine growth restriction, LGA, PAPP-A, SGA

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Trizomiler ve normal fetusların PAPP-A ve B-hCG'nin MoM değerlerlerinin dağılımı ……..... 3

Şekil 2 Maternal serum hCG düzeyinin gebelik süresince seyri ……5

Şekil 3 Maternal serum PAPP-A'nın gebelik süresindeki düzeyleri……..6

Şekil 4 Takip edilen gebeliklerde fetal doğum ağırlıklarının dağılımı……..27

Şekil 5 Takip edilen gebeliklerin sonlanma haftalarının dağılımı…….27

Şekil 6 Maternal serum PAPP-A düzeltilmiş MoM değerlerinin dağılımı…29

Şekil 7 Maternal serum serbest B-hCG düzeltilmiş MoM değerlerinin dağılımı……...32

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1 PAPP-A ve Serbest B- hcg için persentil değerleri …….….22

Tablo 2 Gestasyonel haftaya göre fetal doğum ağırlığı persentilleri……..23

Tablo 3 Demografik özellikler……....24

Tablo 4 Takip edilen gebeliklerde doğum şekli, haftası ve yenidoğana ait Özellikler……..26

Tablo 5 Gebelik komplikasyonlarının izlendiği hasta grubunda komplikasyonların dağılımı…….……28

Tablo 6 Farklı persentillerdeki PAPP-A değerlerinin, SGA (Fetal Doğum Ağırlığı < 10p) ile ilişkisi ……30

Tablo 7 Farklı persentillerdeki PAPP-A değerlerinin, LGA (Fetal Doğum Ağırlığı > 90p) ile ilişkisi……31

Tablo 8 Farklı persentillerdeki B - hCG değerlerinin, SGA (Fetal Doğum Ağırlığı < 10p) ile ilişkisi…….…33

Tablo 9 Farklı persentillerdeki PAPP-A değerlerinin, LGA (Fetal Doğum Ağırlığı > 90p) ile ilişkisi…….34

KISALTMALAR LİSTESİ

AFP: Alfa feto protein

AGOC: Amerikan Obstetrisyen ve Jinekologlar Komitesi

AKS: Akut koroner sendrom

BPU: Baş-popo uzunluğu

B-hCG cf: Human chorionic gonadotropin core fragment

cAMP: Siklik adenozin mono fosfat

DS: Down sendromu

ED: Erken doğum

FSH: Folikül stimülan hormon

FMF: Fetal Medicine Foundation

GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

GFK: Geç fetal kayıp

GH: Büyüme hormonu

GHRH: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon

GHS: Ghrelin

hCG: Human Chorionic Gonadotropin

HCGh: Hiperglikolize HCG

IGF: İnsulin-benzeribüyümefaktörü

IGFBP: IGF-bağlayıcı protein

IGFBP-Rp: IGFBP benzeri proteinler

IGF-R: IGF reseptörü

IUGK: İntrauterin gelişme kısıtlılığı

IL: İnterlökin

IVF: invitro fertilizasyon

KVS: Koriyon villus örneklemesi

LGA: Large for gestational age, gestasyonel yaşa göre büyük fetüs

LH: Lüteinizan hormon

LR: Likelihood ratio

MBP: Major basic protein

MoM: Multiple of Median -Ortancanın katları

NT: Nuchal translucency - Ense kalınlığı

NK: Nazal kemik

PAPP-A: Pregnancy-Associated Plasma Protein A

PTX3: Pentraxin-3

PLGF: Plasental büyüme faktörü

PP13: Plasental protein-13

ProMBP: Proform of eosinophil major basic protein

ROC: Receiver operating characteristics (alıcı işletim karakteristiği)

RR: Relative rate, göreceli risk oranı

SGA: Small for gestational age,

gestasyonel yaşa göre küçük fetüs

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globülin

SST: Somatostatin

TGF: Transforming büyüme faktör

TNF: Tümör nekrotizan faktör

TSH: Tiroid stimülan hormon

uE3: Ankonjuge estriol

USG: Ultrasonografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Değişen dünya standartları ve tıp dünyasının bu sürece uyumu ile, son yıllarda fetal kromozomal anomalilerinin, fetal malformasyonların ve hastalıkların intrauterin olarak saptanması amacıyla kullanılan noninvaziv yöntemlerde belirgin bir ilerleme kaydedilmiştir. Fetal kromozomal anomalileri ve malformasyonların taranmasında biyokimyasal testler ve ultrasonografi standart uygulmalar haline gelmiştir.

Antenatal takibin başlıca amaçlarından biri, gebelik komplikasyonu gelişmesi açısından riskli olan gebeleri tespit etmek, bu sayede önlem alarak, komplikasyonlara baglı mortalite ve morbiditeyi önleyebilmektir. Bu sebeple çalışmalar gebeliğin ilk dönemine odaklanmıştır. İlk trimestr maternal serum serbest B-hCG ve PAPP-A düzeylerinin trizomilerle olan ilişkisi dışında, diğer gebelik komplikasyonları ile de ilişkili olabileceği düşünülmüş ve bu doğrultuda çalışmalar düzenlenmiştir.

Bu tez çalışmasının amacı, 11-14. gebelik haftasında yapılan kombine tarama testinin bileşenleri olan serum serbest B-hCG ve PAPP-A değerlerinin gebeliğin önemli morbiditelerinden fetal gelişim bozukluklarının (SGA= small for gestational age= fetal doğum ağırlığının 10. Persentilin altında olması ve LGA= large for gestational age= fetal doğum ağırlığının 90. Persentilin üstünde olması) öngörülüp öngörülemeyeceğinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Birinci Trimester Tarama

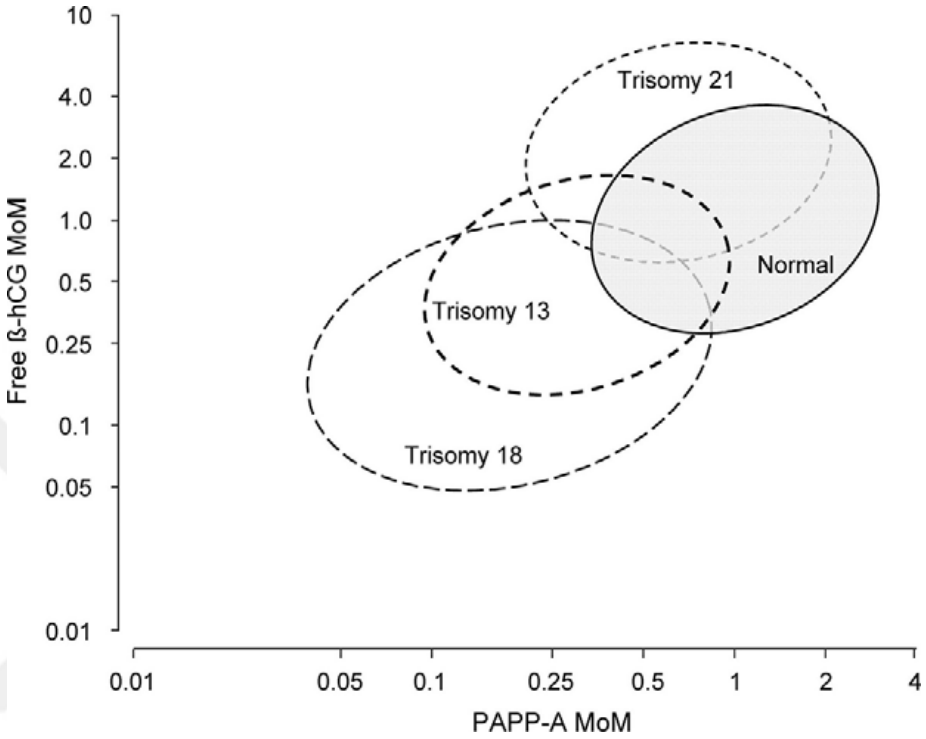
İlk kez 1866 yılında, trizomi 21'li bireyleri derilerindeki elastisite yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan bulguları (ciltlerinin vücutları için çok geniş, burunlarının küçük, yüzlerinin ise düz olarak göründüğünü) tarif edilmiştir (1). Down sendromundaki bu özel cilt değişikliğinin, gebeliğin ilk üç ayı içerisinde yapılan ultrasonografide artmış 'ense kalınlığı (nuchal translucency-NT)' olarak saptanabileceği ise 1990'lı yıllarda fark edilmiştir (2).

Sonraları, onaltıncı gebelik haftasında AFP, uE3, hCG (total ve serbest beta ünite) ve inhibin-A' nın medyan değerlerinin trizomi 21'li gebelerde normallerden anlamlı şekilde farklı düzeylerde olduğu gösterilmiştir (4,13).

90'lı yılların başında anne yaşı ve 11–13+6 hafta arasında ölçülen fetal NT kalınlığının birlikte değerlendirildiği tarama testi kullanılmaya başlanmıştır. Bu metot ile Down sendromlu fetusların %75'ini, yaklaşık %5 yanlış pozitif tarama oranı ile tanıyabilir hale gelmiştir (14). Bugünkü anlamda ilk trimester kombine tarama testi ise 2000'li yılların başında kullanılmaya başlanmış; anne yaşı, fetal NT ölçümünü ve anne kanında biyokimyasal belirteçler (serbest B-hCG ve PAPP-A) ile, trizomili fetusların %85–90'ını % 5 yanlış pozitif test oranı ile tanıyabilir hale gelmiştir (15, 16, 17).

Trizomi 21'li gebelerin serumlarında serbest B-hCG konsantrasyonu normal gebelere göre daha fazladır (yaklaşık 2 MoM). Buna karşın PAPP-A konsantrasyonu ise daha düşüktür. (yaklaşık 0.5 MoM). Gebeliğin ilerlemesi ile trizomi 21'li ve normal bebek taşıyan annelerin serumlarındaki B-hCG konsantrasyon farkı artarken, PAPP-A düzeyleri arasındaki fark azalır (Şekil 1).

Şekil 1. Trizomiler ile normal fetusların PAPP-A ve B-hCG'nin MoM değerlerlerinin dağılımı



2.2. Serbest B-hCG

Human koryonik gonadotropin; karbonhidrat yan zincirlerinin bulunduğu sinsityotrofoblastlardan salgılanan glikoprotein yapıda bir hormondur. hCG'nin alfa ve beta olmak üzere iki subüniti vardır. Alfa-subuniti 92 aminoasit içerir ve bu subunit LH, FSH ve TSH 'nın alfa-subunitleri ile aynıdır. Beta-subunit ise biyolojik aktiviteden sorumlu olan kısımdır. hCG ve LH arasında %80 olmak üzere değişik derecelerde benzerlik gözlemlenebilir. LH-beta 121 aminoasit içerirken hCG-beta 145 aminoasit içerir, aradaki farka neden olan bu 24 aminoasitlik fazlalık C- terminal peptid (CTP) olarak adlandırılır (30). B-hCG sitotrofoblastlardan salgılanmaktadır, sadece %1'den azı serbest formda bulunmaktadır. Erken gebelikte sitotrofoblastlarca üretilirken, gebeliğin ilerleyen dönemlerinde sinsityotrofoblastlar normal glikolize hCG üretirler (31). Human koryonik gonadotropin aktivitesini LH/hCG reseptörü üzerinden gösterir ve en önemli

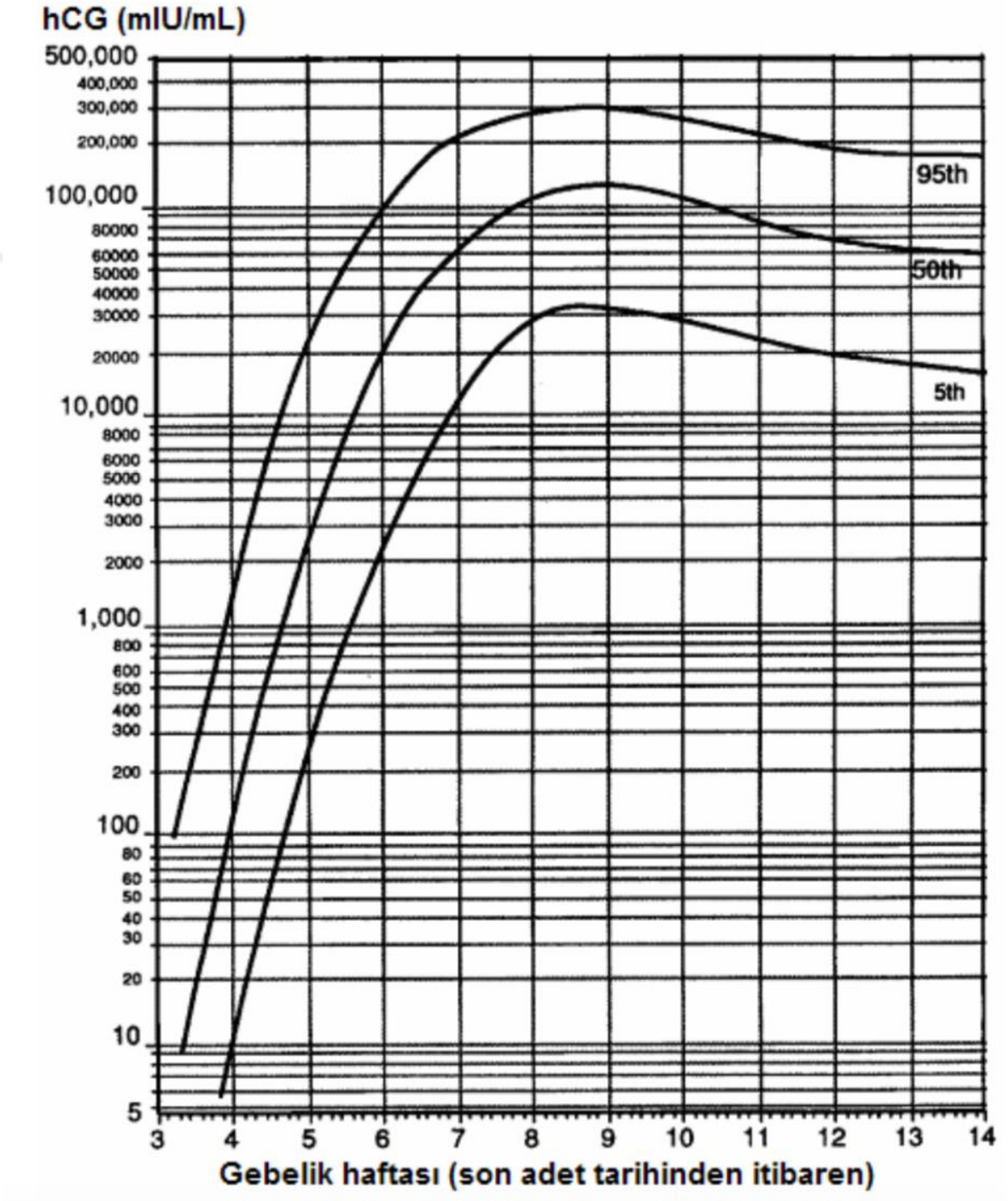
fonksiyonu erken gebelik esnasında korpus luteumun progesteron üretimini sağlamaktır. Bir çok diğer doku da LH/hCG reseptörü salgılar. Uterus damarlarında bulunması hCG'nin bu dokuda önemli bir fizyolojik fonksiyonu olduğunu gösterir. Reseptör over dışında bir çok dokuda da salgılanmaktadır ve belki de hCG ve LH'nın şimdiye kadar bilinmeyen fonksiyonları vardır. Bu hücreler invaziv özellikler gösterdiklerinden hCG aynı zamanda invaziv trofoblastik antijen (ITA) olarak da adlandırılır (33).

Beta human koryonik gonadotropin, hCG aktivitesi göstermez ama birçok çalışma büyümeyi artıran aktivite gösterdiğini bildirmiştir. Mesane kanser hücrelerinin büyümesini artırır ve B-hCG antikorları bu etkiyi ortadan kaldırır (34). Fare meme kanseri hücrelerinde B-hCG' nin apopitozu indüklediği gösterilmiştir (35) ve B-hCG salgılanmasının duyarsız mRNA ile baskılanması, hücre proliferasyonunu durdurur ve koryokarsinoma hücrelerinde apopitozu indükler.

Ayrıca, B-hCG 'nın transforming growth faktör B, platelet- derived growth factor ve nerve growth faktörün büyümeyi inhibe edici etkileriyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (36). Kanıtlanmış biyolojik aktiviteleri; plasental progesteron sentezi başlayıncaya kadar progesteronun esas üretim yeri olan korpus luteumu uyarmak, korpus luteumdan relaksin salınımını, Leydig hücrelerini uyararak testesteron salınımını arttırmak, uterusta vazorelaksasyon ve düz kasların relaksasyonuna neden olmak ve maternal troid de TSH reseptörlerine baglanarak, tirotroptik etki oluşturmaktır (14).

Gebelik varlığında beklenen adet tarihinde anne kanında 100 IU/L seviyesinde bulunurken 8-10. gebelik haftalarında 100.000 IU/L olan maksimum seviyede bulunur. 18-20. gebelik haftalarında seviyesi 10.000-20.000 IU/L'ye düşmektedir. İkinci trimesterde seviyesinin düşme sebebi ise bilinmemektedir (Şekil 2).

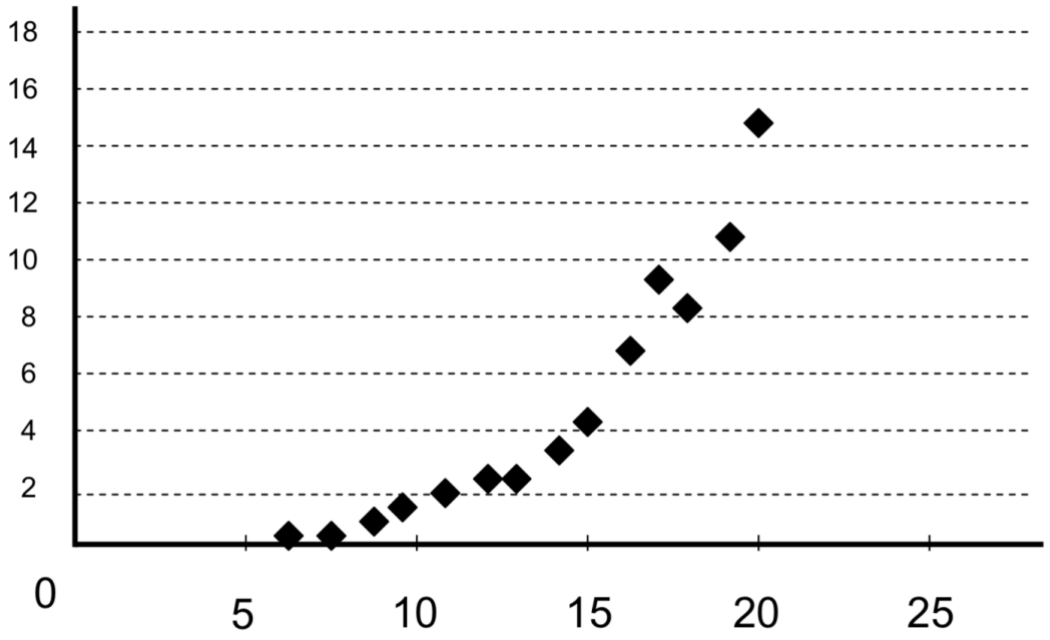
Şekil 2. Maternal serum hCG düzeyinin gebelik süresince seyri



2.3. PAPP-A

İlk olarak Lin ve ark. 1974'de gebelikle ilişkili protein B, C ve D ile birlikte gebe kadınların serumlarından elde edilmiştir (41). Biyolojik fonksiyonu net aydınlatılamamasına rağmen, gebelerde Down sendromu taramasında kullanımı açısından önem taşımaktadır (42). PAPP-A gebe serumunda insülin-benzeri büyüme hormonu bağlayıcı protein (IGFBP) proteinazı gibi gözükmektedir. 1999' da IGF ye bağımlı IGFBP-4 proteazını insan fibroblast kültür ortamından izole edilmiş ve PAPP-A olarak tanımlanmıştır (41). Daha sonraları, PAPP-A'nın damar düz kasından, over granülosa hücrelerinden, plasentada trofoblastlardan ve pek çok hücre tarafından sentezlenebildiği, yalnızca gebelikle ilişkili olmadığı anlaşılmıştır (44). İnvitro ve PAPP-A geni bloke fare çalışmaları IGFBP proteazı'nın lokal IGF konsantrasyonunu ayarlamada önemli rolü olduğunu teyid etmektedir (45).

Şekil 3. Maternal serum PAPP-A'nın gebelik süresindeki düzeyleri (IU/L)



2.3.1. PAPP-A yapısı ve fonksiyonları

PAPP-A gebe serumunda bulunan trofoblastlardan sentezlenen IGFBP'nin proteinazıdır (44). Böylece IGF bağımlı IGFBP-4 proteinaz olan PAPP-A, normal ve patolojik insulin-benzeri büyüme hormonu fizyolojisinden sorumlu ve metalloproteinazların metzincin familyasının yeni üyesi olan bir yapı olarak tanımlanmıştır. PAPP-A gebe serumunda baskın IGFBP-4 proteazdır ve spesifik olarak IGFBP-4'ü parçalar ve IGFBP'e bağlı olan IGF'nin serbestleşmesini sağlar. IGFBP-4'ü parçalayarak PAPP-A IGF'nin biyolojik aktivitesini artırır. IGFBP-4'ün yanında PAPP-A gebe serumunda IGFBP-5'in de parçalanmasına katkı sağlar ama IGFBP-3 proteolitik aktivitesine katkısı yoktur (50).

PAPP-A'nın fonksiyonu pro MBP ile ilişkilendirilerek irdelenmelidir. rPAPP-A ve gebe serumu PAPP-A/pro MBP kompleksi'nin karşılaştırılması sürpriz biçimde proteolitik aktivitede 100 katlık fark olduğunu ortaya koyar. Bu proMBP'nin in vivo olarak proteinaz inhibitörü olduğunu gösterir. Gebe serum ve plasentasındaki eser miktarda (<1 %) olan bağlanmamış PAPP-A'nın PAPP-A/proMBP kompleksinden çok daha yüksek spesifik aktivite gösterdiği belirlenmiştir. PAPP- A/proMBP kompleksinin aktivitesi muhtemelen proMBP ile 2:1 oranında kompleks şeklinde bulunan ve parsiyel olarak baskılanan PAPP-A tarafından gösterilmektedir. Gebe serumunda proMBP'nin PAPP-A'yı baskılaması bu proteinin eosinofil lokositler dışındaki fonksiyonunu da açıklayabilir. Bu, inhibitörüne kovalen disülfid bağlarla bağlı enzim ile karakterize yeni bir proteinaz inhibisyonu mekanizmasını da gösterir (51).

Gebe serumunda PAPP-A'nın yüksek konsantrasyonda olması ve bu baskılanmamış PAPP-A'nın dolaşımda dramatik IGFBP-4 proteaz aktivitesi artışına yol açabilme ihtimali nedeniyle proMBP'nin inhibitör fonksiyonu çok önemlidir. Serbest PAPP-A'ya bağlı sıra dışı artmış IGFBP-4 aktivitesi plasental gelişim için lokal olarak gerekli olabilir (51).

2.3.2. PAPP-A geni bloke edilen fareler

PAPP-A'nın invivo rolünün tam olarak anlayabilmek için PAPP-A geni bloke fareler üretilmiştir (45). Bu fareler normallerinden % 30-40 orananda küçük olarak doğmuşlardır. Bu durum farede IGFBP-4 proteaz aktivitesinin tamamı olmasa da büyük kısmının PAPP-A tarafından sağlandığını düşündürmektedir. Bu farelerde kan dolaşımında IGF-1 oranında bir değişme tespit edilmesinin sebebi ise PAPP-A'nın lokal olarak iş gördüğü yani IGF' ler üzerine endokrin aktiviteden ziyade otokrin-parakrin aktivitesinin olduğu yönündedir.

PAPP-A geni bloklu fareler IGF-2 üretemeyen farelere oldukça benzer (59). Bu durum IGF-2'nin embriogenezisde optimal vücut gelişimi için öneme sahip olduğunu göstermektedir (60). Ayrıca, PAPP-A'nın doğum sonrasında IGF-1 konsantrasyonunu ayarlamada önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Karotis arteri bağlanan fareler yaklaşık 28 gün sonunda bağlanan arter düz kasının intimaya doğru prolifere olması sebebi ile arter lümeni tama yakın tıkanır. Fakat aynı deney PAPP-A geni bloke farelerle yapıldığında fareler bu neointimal hiperplaziye dirençlidirler (62). Ayrıca bu farelerden alınan vasküler düz kas hücreleri in vitro ortamda IGFBP-4 mevcudiyetinde IGF-1 ile oluşturulan migrasyon ve proliferasyona dirençlidirler. IGF-1 önemli bir kemik büyüme faktörüdür. Osteoblast ve kondrositler PAPP-A sentezleyebilmektedirler (63).

2.3.3. PAPP-A' nın klinik kullanımı

PAPP-A'nın akut koroner sendromda (AKS) aterosklerotik plağın instabilitesini gösteren bir test olabileceği ve olumsuz gebelik prognozunu öngörebileceğini destekleyen çalışmalar mevcuttur (9-11, 65). Daha sonraları AKS ön tanılı hastalarda acil servislerde yüksek olarak ölçülen PAPP-A değerinin kötü bir kardiovasküler olaya işaret ettiği yönünde yayınlar yapılmıştır (66). Fakat bu bulguyu desteklemeyen yayınlar da vardır (67). Ayrıca PAPP-A yara iyleşmesi ve kemik yenilenmesinde de görev almaktadır (69).

Gebe olmayan bayanlarda inaktif (menopozal) veya proliferatif faz endometriumda PAPP-A konsantrasyonu az ama sekretuar endometriumda oldukça

yüksektir. Bu bulgu PAPP-A'nın endometrial üretimi olduğu tezleri ile uyumludur. Bischof ve ark. farklı endometrial evrelerde PAPP-A'nın plasma seviyelerinin fluktuasyon göstermemesinin nedenini PAPP-A'nın dolaşımda aktif metabolizmasına veya uterus dışı dokulardan salgılanmasına bağlamışlardır (69).

Folliküler sıvı gebelikten immünolojik ve fizikokimyasal açıdan farklı olmayacak şekilde PAPP-A içerir. Folliküler sıvıların %95'inde PAPP–A bulunmuştur. Sağlıklı folliküllerde PAPP-A folllikülogenez ile ilişkili olarak folliküler faz boyunca artar ve ovulasyonun hemen öncesi pik yaparken atrezik follüküllerde siklus boyunca değişmez (70). PAPP-A'yı kodlayan genlerin normal siklusları olan kadınların overlerinde salgılandıklarını ispatlamışlar ve genin sağlıklı granülosa hücreleri ile korpus luteumda her zaman fazla miktarda salgılandığı da gösterilmiştir (71). Atretik antral folliküllerde düşük PAPP-A mRNA ekspresyonu bulmuşlardır. Normal insan overlerinde PAPP-A'nın dominant follikül ve onun ürünü olan corpus luteumun fonksiyonel ürünü olabileceğini iddia etmişlerdir. PAPP-A, gonadotropin antagonisti olan IGFBP-4'ü inaktive ederek dominant follikül ve korpus luteum seçimi, gelişimi ve farklılaşmasında rol oynuyor olabilir.

2.3.4. Gebelikte PAPP-A

Gebelerde, gebe olmayanlara göre PAPP-A 150 kat artar, kadınlarda PAPP-A en yüksek seviyesine gebelikte ulaşır. Maternal sirkülasyonda en yüksek PAPP-A seviyesi 250 mg ile termde oluşur (73).

Maternal kanda PAPP-A ilk olarak implantasyon sonrası 28. günde saptanır (73). Serum PAPP-A konsantrasyonu ilk trimesterde katlanma zamanı 3-4 gün olacak şekilde eksponansiyel olarak artar, sonra doğuma kadar gebelik boyunca artış devam eder. 36. haftaya kadar artış daha az eğimli iken 36. haftadan sonra daha dik bir eğimle daha hızlı artış olur (74). Termde maksimum seviyeye ulaşılır.

Doğum sonrası PAPP-A klirensi trofoblastlarca üretilen diğer moleküllerden daha yavaştır, doğum sonrası ortalama PAPP-A yarı ömrü ise 52.9 ± 25.8 saattir (Bischof et al,

1984 a). Kürete edilmiş desiduası olan ektopik gebeliklerin cerrahi sonlandırılmaları sonrası PAPP-A'nın kaybolması intakt desiduası olanlara göre daha hızlıdır. PAPP-A yarı ömrü desidua varlığında yokluğuna göre daha uzundur. Bu sonuçlara göre erken gebelikte trofoblastların ortadan kalkması ile PAPP-A üretimi desidua tarafından devam ettirilmektedir (75).

Maternal dolaşımın dışında PAPP-A sadece minor havuzlar şeklinde bulunur. Amniyotik sıvıda, kolostrumda ve fetal kanda eser miktarda PAPP-A saptanmıştır. Maternal sirkulasyondaki PAPP-A miktarı fetal sirkülasyondaki miktarın 1000 katı, amniyotik sıvıdaki miktarın ise 10 katı daha fazladır (76).

2.3.5. PAPP-A ve B-hCG nin Serum Düzeylerini Etkileyen Faktörler

Birinci ve ikinci trimester tarama testlerinde bakılan biyokimyasal belirteçler bazı faktörlerin etkisiyle değişikliğe uğrarlar. Örneğin, gebelik haftası arttıkça PAPP-A'nın arttığı, serbest B-hCG'nin azaldığı bilinmektedir. PAPP-A ve serbest B-hCG değerleri etnik kökene bağlı olarak da değişmektedir. Birinci trimesterde yapılan bir çalışmada Asya'lı kadınlar ile Afrika'lı kadınlar karşılaştırılmış ve Afrika'lı kadınların PAPP-A ve serbest B-hCG düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (82, 83).

Maternal kilo arttıkça PAPP-A ve serbest B-hCG değerlerinde azalma izlenmiştir. Bunun sebebini kilolu kadınların plasma volümünün daha fazla olmasıyla açıklamışlardır. Artan parite ile PAPP-A ve serbest B-hCG' nin yükseldiği tespit edilmiştir. Çoğul gebeliklerde ise PAPP-A ve serbest B-hCG düzeyinin fetus sayısına bağlı olarak arttığı izlenmiştir (55-59).

Fetus cinsiyetinde PAPP-A ve serbest B-hCG değerleri üzerine etkili olduğunu savunan yayınlar yapılmış ve fetus dişi ise serum değerlerinin %15 kadar yükseldiği bulunmuştur (60). Ayrıca, Diyabetli gebelerde PAPP-A ve serbest B-hCG'nin serum değerlerinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (9).

Sigara kullanımı birinci trimester serum markerlarını etkilemektedir. Çalışmalar sigara

içen gebelerde içmeyenlere oranla PAPP-A ve serbest B-hCG değerlerinin daha düşük olduğunu göstermektedir (62, 63).

PAPP-A'nın ve serbest B-hCG'nin saklama koşulları ve stabilitesi de önemli olup uygun saklama koşulları sağlanmazsa serum değerleri etkilenmektedir. Total B-hCG oda ısısında 70 saat stabil kalırken, serbest B-hCG düzeyi 35 saatten sonra tüm örnekte artabilir (64, 65, 66). Bununla beraber serbest B-hCG 37 C de 7 gün stabil kalabilir (66). Serum PAPP-A'nın +2 -8°C'de en az 7 gün ve -20°C'de ise en az 28 güne kadar stabilitesini koruduğunu ve normal laboratuar koşullarında bir aya kadar saklanabileceğini yayınlanmıştır (72).

2.4. İNTRAUTERİN BÜYÜME

İlk trimestirin 1-3. haftasında emriyonik diskten ektoderm, mesoderm ve endoderm gelişir. 4-8. haftalarda ise hızlı bir büyüme ve farklılaşma ile organ sistemleri gelişir. İkinci trimestirde ise fetüste en belirgin olay hücre hiperplazisidir. Bu dönem fetal büyümenin en hızlı olduğu dönemdir. 16-20. haftalarda ayda 10-11 cm'lik bir büyüme hızı görülür. 3. trimestirde ise bu büyüme hızı azalmaya başlar ve ayda 2 cm'e düşer. Buna karşılık son trimestirde yağ ve kas dokusundaki artış nedeni ile vücut ağırlığı belirgin olarak artar ve miadında bir yeni doğan ortalama 3300 gr olarak doğar (67).

2.4.1. İnrauterin Büyümeyi Etkileyen Faktörler

İntrauterin büyüme; genetik, hormonal, büyüme faktörleri, beslenme ve anneye ait birçok faktör tarafından kontrol edilir.

2.4.1.1 Genetik Faktörler: Embriyo döneminde büyüme genetik olarak programlanmış bir dizi olay sonucu gelişir (68). Emriyonal dönemdeki hızlı hücre bölünmesi ve farklılaşması ile organ gelişimi homeoboks gen ailesi tarafından yönlendirilir (69). Fetal büyüme ise genetik faktörlerden çok, beslenme ve metabolik etmenler ile anne ve plasentadan sağlanan oksijen ve hormonlara bağlıdır. Buna en güzel örnek doğum ağırlığının anne-baba boy ortalamasından çok annenin doğum öncesi ağırlığı ile ilişki göstermesidir (70).

2.4.1.2. Hormonlar ve büyüme faktörleri: Doğumsal hipotiroidi ve panhipopituitarizmde doğum ağırlığı normal veya normale yakın olduğundan GH ve tiroid hormonunun intrauterin dönemde somatik büyüme üzerine bir etkisinin olmadığı düşünülmektedir (71).

Fetal büyüme üzerine en önemli etkiyi hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran insüline benzer büyüme faktörleri (IGF'ler) gösterir. Prenatal dönemdeki serum IGF düzeyleri postnatal döneme göre düşük olup, hamilelik süresince artar ve doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterir (72). IGF-2, IGF-1' e göre fetal büyüme üzerine daha etkilidir. Fetüste kan IGF-2 düzeyi IGF-1' e göre daha yüksektir (73). Prenatal dönemde GH' nun IGF-1 düzeyleri üzerine etkisi yok gibidir. IGF-1 salınımı daha çok beslenme ile ilişkilidir. Beslenme sonrasında kan glikoz düzeyinde artış ve buna yanıt olarak insülin salgısındaki artış IGF-1 salınımını tetiklemektedir (68, 72). Plasentanın fetüse oksijen ve yeterli besin sağlaması dışında hormon ve büyüme faktörlerinin regülasyonunu sağlama görevi vardır. Plasental somatotropinler (plasentallaktojenler) IGF-1 ve IGF-2 sentezini uyarır. IGF' lerin prenatal dönemdeki etkileri Tip 1 IGF reseptörleri aracılığı ile biyolojik etkileri ise IGF bağlayıcı proteinler (lGFBP) tarafından düzenlenmektedir (74,75). IGFBP-l ve IGFBP-2' nin fetal kanda ve amniyotik sıvıda yüksek olması bu faktörlerin fetal büyüme üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir. IGFBP-3 ise son trimestirde artmaya başlar. Sonuç olarak IGF-2, IGFBP-1 ve IGFBP-2 fetal büyüme üzerine etkili en önemli büyüme faktörleridir. IGF' ler dışında epidermal büyüme faktörü, sinir büyüme faktörü, fibroblast pnömonosit faktör, fibroblast büyüme faktörü ve endotelin gibi faktörlerin de fetal büyüme üzerine etkili oldukları bildirilmektedir. İnsülin de fetal büyüme ve doğum ağırlığı üzerine etkili olmaktadır. İnsülinin fetal lipojenik etkisi, 3. trimestirde yağ dokusunun oluşmasını sağlar, protein sentezinin ve hepatik glikojen deposunun oluşmasına neden olur. İnsülin ayrıca besinin alımını ve kullanımını direkt anabolik etkisi ile sağlar. Fetal dokudan büyüme faktörlerinin salınımına neden olmaktadır (111).

2.4.1.3. Uterus içi ortam faktörleri: Döllenmiş yumurtanın normal bir yenidoğan durumuna gelebilmesi için gebe annede çocuğa zararlı olabilecek bozukluklar bulunmaması, uterus ve plasenta fonksiyonlarının normal olması gerekir. Özellikle

organogenez çağı olan ilk 10 haftadaki zararlar, embriyonun ölümüne, gelişme bozukluklarına ve konjenital anomalilere yol açmaktadır. Gebe annenin beslenme durumunun yetersiz olması ile doğum tartısının düştüğü, ölü doğum ve düşük oranlarının arttığı, yaşayan çocukların ise ilk 6 ayda enfeksiyonlara dirençsiz oldukları bildirilmiştir. Demir eksikliği anemisi olan annelerin çocukları demir depoları eksik doğar, iyot eksikliği olan annelerin çocukları ise guatrlı doğmaktadır. ilk trimesterde beklenenden küçük olan embriyo ve fetüslerin, gelişme geriliği ve erken doğum gibi komplikasyonlara daha yatkın olduğu bildirilmektedir.

2.4.2 BÜYÜME FAKTÖRLERİ

2.4.2.1. Büyüme hormonu

Büyümeye çeşitli hormonların etkisi olmakla birlikte, postnatal büyümeyi düzenleyen en önemli hormon büyüme hormonudur (GH). Büyüme hormonu (GH), büyüme ve metabolizma üzerine önemli etkileri olan bir polipeptid hormondur. GH, ön hipofizin somatotrop hücrelerinde sentez edilmektedir. Sadece iskelet ve organ büyümesini uyarmaz ayrıca hücre içi aminoasitlerin, protein sentezine girmelerini hızlandırır, yağ dokusundan mobilizasyonu arttırır ve insülinin yağ dokusu ve iskelet kası üzerine olan etkisini antagonize eder. GH' un sentezi ve sekresyonu multifaktöriyeldir. Büyüme hormonu salınımı hipotalamusun kontrolü altındadır. Hipotalamus ise bu konuda yüksek kortikal merkezlerin denetiminde olup katekolaminerjik nörotransmitterlerle regüle edilmektedir (77). Çeşitli faktörler bu etkileşimler üzerine uyarıcı veya inhibe edici etki gösterirler. Glikoz büyüme hormonunun salgılanmasını baskılarken, bazı aminoasitler salgılanmayı uyarır (arginin gibi). Büyüme hormonu bazı farmakolojik, stress, egzersiz gibi bazı fizyolojik etkenlerle de uyarılmaktadır. Klonidin, L-dopa, propranolol, glukagon, pridostigmin, insülin büyüme hormonunu uyarmak için test amacı ile kullanılırlar (78). Büyüme hormonunun büyük kısmı plazmada taşıyıcı proteinlere bağlanmış olarak dolaşmaktadır (80). Büyüme hormonunun temel düzenleyicileri GHRH (büyüme hormonu salgılatıcı hormon), GHS (büyüme hormonu sekretegogları) ve somatostatin (SST)' dir (77).

2.4.2.2. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (GHRH)

GHRH salgılayan nörosekretuvar hücreler, hipotalamusta arkuat nukleustadır. GHRH nöronlarının aksonları hipofizer portal sistemin kapillerinde sonlanmaktadır. Beyinde birçok bölgede GHRH nöronları olup, bu GHRH'nın nöromodülatör bir rolünün de olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca ovaryum ve testiste, pankreasta ve gastrointestinal sistemde GHRH mRNA saptanmış olup granuloza ve sertoli hücresinde FSH, leydig hücresinde LH etkisini arttırdığı düşünülmektedir. GHRH fetal yaşamın 18- 29. haftaları arasında belirmektedir. Kordon kanında yüksek olup, püberteye kadar azalır. Pübertede erkeklerde 2, kızlarda 5 katı artar, daha sonra azalır, bu azalmaya GH da eşlik eder (somatopoz). GHRH yapımında azalma somatotrop hipoplaziye, artma ise somatotrop hiperplaziye neden olmaktadır (79). Glukokortikoid eksikliğinde GHRH bağlanması ve dolayısıyla GH sekresyonu azalmaktadır. Ayrıca glukokortikoid fazlalığı da GHRH'ya GH yanıtını bozar ve büyümeyi baskılar. Tiroid eksikliğinde ise GHRH-R ekspresyonu ve GH sekresyonu belirgin şekilde bozulmuştur. Tiroid hormonunun somatotrop hücrelerin GHRH' ya duyarlığını arttırdığı gösterilmiştir (81).

2.4.2.3. Ghrelin

Büyüme hormonu sekretegogu olan ghrelin (GHS) en çok mide hücrelerinde yapılır ve büyüme hormonunu hipofizden kendi reseptörlerine bağlanarak doğrudan salgılatmaktadır (82). Gastrektomi ile ghrelin salgısı % 65 azalır. Morfin, enkefalin ve analogları Ghrelin salgısını uyarır. Ghrelinin bulunduğu diğer dokular hipofiz, hipotalamus, kalp, böbrek, pankreas immun hücreler ve plasentadır. Hipotalamusta arkuat nukleusta bulunur. İştah üzerine uyarıcı etkisinin olduğu bilinmektedir. Ghrelin iştahı açar ve yağ kitlesini arttırır ve hayvanlarda enerjinin büyük çoğunluğunu karbonhidratlardan alma dürtüsünü tetiklemektedir. Leptinin aksine obezlerde Ghrelin düzeyi azalmıştır ve malnutrisyonda artmıştır. Anoreksiya nervozada kilo alımından sonra plazma ghrelin düzeyi azalır. Dolaşımdaki ghrelin gıda alımı ile dalgalanma göstermektedir; bu durum yemekten önce artar, yemekten sonra azalır. Ghrelin GH ekseni ve gıda alımının regülasyonu üzerine olan dual etkisi ile enerji dengesi ve büyüme arasında önemli bir iletişim düzenleyicidir (83,84). Ghrelin; uyku, davranış, gastrik motilite, insülin ve glikoz metabolizması üzerine de etki eder (85).

2.4.2.4. İnsüline benzer büyüme faktörleri (IGF'ler)

Büyüme hormonu karaciğerde ve diğer hedef hücrelerde (kemik gibi) somatomedin veya insüline benzer büyüme faktörleri (IGF-1 ve IGF-2) denilen proteinlerin yapımını tetiklemektedir. IGF' ler plazmada IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP' ler) denilen bir protein ailesine bağlı olarak dolaşırlar. IGF' lerin çoğu IGFBP 3' e bağlanır ve Asit Labil Sabünit (ALS) denilen üçüncü bir proteinle birlikte serumda üçlü bir kompleks oluşturmaktadırlar. IGF' ler özellikle IGF-1, büyüme kıkırdağı gibi hedef organları etkileyerek büyümeyi tetiklemektedirler. Hipofizde feedback etki göstererek GH salgısını baskılar. IGF' ler ve bağlayıcı proteinleri (IGFBP' ler ve ALS) büyüme hormonu eksikliğinde azalır ve fazlalığında artarlar. Ancak büyüme hormonunun tüm anabolik etkisinin IGF' ler aracılığı ile olmadığı insanda IGF tedavisi ile de görülmüştür (77).

IGF' lerin hücre çoğalmasında etkili ayrıca önemli otokrin ve parakrin etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Kemik, beyin, prostat, kas, meme dokusu ve diğer bazı dokularda lokal sentezlenen IGF' ler gösterilmiştir ve bunların dokuların büyümesinden ve farklılaşmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. IGF' lerin trofoblast kültürlerinde desiduanın trofoblastlar tarafından invazyonunun otokrin ve parakrin kontrolü sırasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (86).

Serumdaki IGF' lerin %80'i karaciğer tarafından yapılır. IGF-2 geni yok edilmiş sıçanlarda ağır fetal büyüme geriliği olur ve sıçanlar normal doğum boyutunun yarısına bile erişememektedirler. Doğum sonrası ise bu sıçanların büyümesi normale yakın bir tempoda gider, ancak intrauterin gerilik nedeni ile kardeş sıçanların boyutuna yine de erişememektedirler. Bu bize IGF-2' nin öncelikle bir fetal büyüme faktörü olduğunu göstermiştir. IGF-1 geni yok edilmiş fareler de doğumda küçüktür (normalin % 40'ı kadar), bunlar doğum sonrasında da ağır bir büyüme duraklaması gösterirler. Bu bize IGF-1' in büyümenin her evresinde kritik bir önemi olduğunu göstermektedir. Büyüme hormonu eksik sıçanlar ise inutero normal büyür ve postnatal büyüme geriliği gösterirler. Buradan çıkan sonuç intrauterin dönemde IGF-1' in büyüme hormonu tarafından regüle edilmediği, ve prenatal kontrolünün endokrin değil genetik faktörlerle ilgili olduğu anlaşılmaktadır. Bunun aksine, IGF-1 veya büyüme hormonu geni aktarılmış sıçanlar normalden daha büyüktürler. IGF-2 geni aktarılmış sıçanlar ise doğumdan sonra hızlı

büyüme göstermezler (77-80).

2.4.2.5. IGF Reseptörleri

IGF'ler etkilerini özel reseptörleri aracılığı ile gösterirler. IGF reseptörleri tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki çeşittir ve yapı olarak insülin reseptörüne benzemektedirler. Tip 1 IGF reseptörü, IGF I' e büyük affinite göstermektedir. IGF-2' ye daha az, insüline çok daha az affinitesi vardır. İnsülin reseptörü, IGF-1 ve IGF-2' yi bağlar ancak affinitesi insüline oranla çok daha azdır. Tip 2 IGF reseptörü aynı zamanda mannoz-6 fosfat reseptörü görevini görür. IGF-1 reseptör geninin yok edilmesi IGF-1 ve IGF-2 geninin yok edilmesi ile benzer sonuç verir ve ağır intrauterin büyüme geriliğine yol açar (normalin %30'u kadar kalır). Son çalışmalar IGF-1 reseptör ailesinden gelen ancak biyolojik etkileri insulin ve tip 1 IGF reseptörüne benzerlik gösteren bir grup reseptörün varlığını göstermiştir (75-77). Tip 2 IGF reseptörü insülin reseptör ailesinden olmayıp, bazı sitokin reseptörleri ile benzerlik gösterir. Yapı olarak farklıdır ve özellikle IGF-2' ye bağlanma gösterirken, mannoz -6-fosfat yapısı olan ligandlar da buna bağlanma gösterir. Tip 2 IGF reseptörünün, fetal yaşamda, fazla IGF-2' nin lizozomda parçalanmasını sağlayıcı bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Tip 2 reseptörünün harabiyeti kardeşlerinden daha iri sıçanların doğmasına yol açar ki bu da onun negatif büyüme yönlendirici etkisini göstermektedir (81-87).

2.4.2.6. İnsüline Benzer Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler (IGFBP'ler)

IGF' lere büyük affinite gösteren önemli bir grup proteindir ve IGF' lerin hücre üzerindeki proliferatif ve mitojenik etkilerinin modülasyonunu sağlarlar. Bu moleküller, serbest IGF' lerin IGF reseptörü ile etkileşimini sağlar ve direkt olarak hücre fonksiyonunu etkilerler. İnsan IGFBP ailesi 6 proteinden oluşmaktadır. IGFBP-1 25 kDa büyüklüğünde bir proteindir, amniyotik sıvıda büyük miktarda bulunur ve karaciğer hücrelerinden salgılanmaktadır.

IGFBP-2' nin molekül ağırlığı 31 kDa' dır; serumda, serebrospinal sıvıda, seminal plazmada bulunur. Birçok hücre tarafından salgılanır, fetal ve erişkin birçok dokuda bulunmaktadır. IGFBP-3 postnatal yaşamda en önemli bağlayıcı proteindir. Serumda

bulunur, başta hepatositler olmak üzere birçok hücre cinsi tarafından sentez edilir. Plazmada 150 kDa' lık bir kompleks olarak bulunur. Bu komplekste ALS ve IGF molekülü de vardır ki, hepsi büyüme hormonuna bağımlıdır. IGFBP-4, 24 kDa' lık bir proteindir: Serumda ve seminal plazmada bulunur ve birçok hücre tarafından sentezlenmektedir. IGFBP-5 serebro spinal sıvıda ve az miktarda serumda bulunur. Hızlı büyüyen fetal dokularda gösterilmiştir. IGFBP-6 serebro spinal sıvıda bulunur ve transformasyona uğramış fibroblastlar tarafından üretilir. IGFBP-6' nın IGF-2' ye, göreceli artmış bir spesifisitesi vardır (79-81). Bağlayıcı proteinler önemli oranda benzerlik gösterirler. IGFBP' ler çeşitli endokrin faktörler tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir ve ontogenez boyunca da eksprese olurlar. IGFBP' ler IGF' ler ve reseptörleri arasındaki ilişkide üç muhtemel etkileşim söz konusudur. Birinci mekanizma, IGFBP' lerin serbest IGF' ler ile IGF reseptörleri arasındaki etkileşimi regüle etmesidir. IGFBP' ler fazla olduğunda IGF etkisini baskılayıcı etki göstermektedir. Ayrıca bazı trofik hormonların, kendi etki alanlarındaki hücrelerde, IGFBP yapımını baskıladığı gösterilmiştir. Örnek olarak TSH'nın tiroid hücresinde IGFBP-2' yi baskılaması, ve FSH' nın sertoli hücresinde IGFBP-3' ü baskılaması, ve FSH' nın IGFBP-5 üreten granuloza hücresini baskılaması verilebilir. Bunun aksine kemik hücresinde inhibitör etki gösteren 1.25 (OH)2 D vitamini, IGFBP-4 yapımını uyarıcı etki gösterir. Bu örneklerde IGFBP' lerin baskılanması veya uyarılmasının hücre büyümesini uyardığı veya baskıladığı sanılmaktadır. IGFBP-3' ün hücre içine girebildiği ve bazı hücrelerin nukleuslarında lokalize olabildiği gösterilmiştir. Nukleus içindeki IGFBP' nin rolü çok iyi bilinmemektedir. Gen transkripsiyonunda rol oynayabilir. Sonuçta bazı in vitro sistemlerde görüldüğü gibi IGFBP' ler IGF' den bağımsız bir hücre inhibisyonuna sahiptir. IGFBP-3' ün hücre membranında özel reseptörlere bağlanabildiği gösterilmiştir. IGFBP-3 bu reseptörleri ile IGF' den bağımsız olarak büyüme baskılayıcı etki gösterebilmektedir (88,89).

2.4.2.7. IGFBP Proteazlar

IGF etkisini, potansiyel olarak yönlendiren bir grup enzim tanımlanmıştır. Bu enzimler IGFBP' leri parçalayabilme özelliğindedir. İlk defa gebe serumunda tanımlanmış ve IGFBP-3 üzerinde proteolitik aktivite göstererek gebelerin serumunda intakt IGFBP-3'

ün kaybolmasına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca IGFBP proteazlar kaşeksiye girmiş ağır hastalarda büyüme hormonu reseptör eksikliği olan hastalarda, prostat kanseri ve diğer malign hastalıklarda da gösterilmiştir. Proteolitik aktivite, doku düzeyinde IGF etkisini, bağlayıcı proteinlerin büyüme faktörlerine olan affinitesini değiştirerek sağlayabilir, serbest IGF' ler açığa çıkarak reseptöre bağlanması artabilmektedir (77, 90, 91)

2.4.2.8. IGFBP Benzeri proteinler (IGFBP-rP' ler)

Son zamanlarda geniş IGFBP ailesinde bazı IGFBP- rP' ler tanımlanmıştır ki bunlar IGF' lere zayıf bir affinite ile bağlanır. IGFBP' ler ve IGFBP-rP' lerde iyi korunmuş sisteinden zengin bir N terminal kısmı vardır. Bu kısmın çeşitli biyolojik etkilerin oluşumunda kritik önemi vardır. IGFBP-rPı ve IGFBP-rP2 formları başta olmak üzere, bunların dışında başka IGFBP-rP' ler de mevcut olup, bunların hücre büyümesinde kritik etkileri vardır ve öncelikli etkileri IGF' den bağımsızdır (77, 81).

2.5. İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ

İntrauterin gelişme geriliği (IUGR), perinatal mortalitenin ikinci sıklıktaki nedenidir ve normal fetüse nazaran 6-20 kez daha fazla perinatal mortalite görülmektedir. Perinatal komplikasyonların bir kısmı, engellenebilir komplikasyonlardır. Bunun temelinde IUGR fetüslerin önceden tespit edilmesi yatmaktadır (102).

Tarihsel gelişme içinde ilk kez 1920 lerde 2500 gramın altındaki fetüsler için, '*prematurite*' tanımlanması kullanılmıştır. Bu tanımlama 1961 yıllarına kadar devam etmiş, Dünya sağlık teşkilatının (WHO) ilgili komitesi, bu gruba sokulan fetüslerin tümünün prematürite içinde değerlendirilmesinin yanlış olacağı ve bu gruba '*düşük doğum ağırlıklı fetüs*' tanımlamasının daha doğru olacağı bildirilmiştir. 1967 de Lubchenco gebelik yaşına göre 10. persantilin altında kalan bebekleri SGA (small for gestational age) bebekler olarak tanımlamıştır. 1974' te Genova'da toplanan WHO komitesi, fetüsün gebelik gününe göre geri kalmış olmasının kullanılmasını tavsiye etmiştir. SGA olarak isimlendirilen, 10. persantil altındaki bebeklerin tümünün, gelişmelerinin engellenmiş bebekler olmadığı açıktır. Bu grubun bir kısmını konstitüsyonel olarak ufak kalmış bebekler oluşturur ve % 25-60 kadar vakada ne annede

ne de bebekte bir patoloji tespit edilmemektedir (102, 103). Bu karmaşa nedeni ile 1984 de %5 persentilin altındaki fetüslerin gelişmesinde kısıtlılık olduğu şeklinde bir başka görüş ortaya atılmıştır (104). Persantil oranları düşürüldükçe, patolojik olguların yakalanması artmakta ancak borderline veya daha az gelişme geriliği olan olgular atlanmaktadır.

2.5.1. Fetoplasental nedenler

2.5.1.1. İntrauterin fetal enfeksiyonlar: Enfeksiyonlar fetal gelişmenin kısıtlandığı tüm olgular değerlendirildiğinde, % 5-10' dan azında etken olarak görülmektedir. Rubella ve Sitomegalovirus en önde gelen nedenler olup, bunları Herpes Simpleks, Toxoplazmozis, konjenital sifilis ve diğer bakteriyel enfeksiyonlar izlemektedir. Konjenital rubella enfeksiyonlu fetüslerin % 60' ında <10. persantilin altında gelişme tespit edilmektedir.

2.5.1.2. Kromozomal anormallikler: Kromozomal anormallikler, konjenital anormallikler ve genetik sendromla birlikte, IUGR olgularının % 10' dan azında neden olarak tespit edilmektedir. Erken gebelik dönemlerinde hücre çoğalmasının bu gibi anormallikler sonucu bozulması nedeniyle, büyüme simetrik olarak geri kalmaktadır. Trizomi 13 olgularının % 53' ünde gelişme geriliğinde gözlenmektedir, trizomi 18 olgularında bu oran % 64' lere çıkabilmektedir (105). Sebebi açıklanamayan IUGR olgularında, plasental mosaizm olguların % 25' inde tespit edilmektedir (106).

2.5.1.3. Plasental anormallikler: Plasental anormallikler fetal gelişimde değişiklere yol açabilir. Absolut ve relatif olarak plasental kitle kısmının değişimi, fetusa gelen substrat oranını etkileyebilmektedir. Anormal plasentasyon bulgusu olarak değerlendirilebilen ve ikinci trimesterde alfa feto protein ve hCG yükselmesi şeklinde tespit edilebilen durumlarda bu sebepten, IUGR gelişme riski yüksek olarak bulunabilir (107,108). Kanama yapmaksızın plasenta previa olgularında, alt yerleşim nedeniyle fetoplasental beslenmede yetersizlik oluşturarak IUGR gelişebileceği rapor edilmiştir. Plasenta yapı veya bozulmuş plasental perfüzyonu, anomalisi olmayan fetüste SGA nın en sık nedenidir.

Çoğul gebelikler de relatif olarak her bir fetusa düşen plasental volüm, azaldığından, sıklıkla IUGR gelişimi söz konusu olmaktadır. Buna göre ikiz gebeliklerin IUGR gelişme riski % 17,5 olarak bildirilmiştir (109).

2.5.2 Maternal nedenler:

Uteroplasenter kan akımı azalması sonucu, fetusa giden besleyici madde miktarının azalması, IUGR nin en önemli sebebidir. Kronik hipertansiyon, preeklampsi, diyabetes mellitus, nedenli vaskülopati ile birlikte olan gebeliklerde bozulmuş fetal büyüme görülmektedir. Preeklampsi etyopatogenezinde erken gebelik döneminde meydana gelen trofoblastik invazyonun bozulmuş olması, beslenmeden sorumlu arteriollerin intima bölgelerinin kalınlaşması, fibrinoid dejenerans göstermesi, bunların sonucunda fetüse giden kan miktarı azalması gösterilmektedir. Bu klinik durum genelde asimetrik bir IUGR meydana getirmektedir.

Maternal yetersiz beslenmenin fetal gelişmeyi etkileyebileceği konusu tartışmalıdır. Günlük 1500 kalorinin altında besin alan gebeliklerde bile doğum ağırlığının anlamlı azalmadığı izlenmiştir.

Fetal beslenmede temel unsur olan glikoz metabolizmasının etkilendiği maternal gebeliklerde, özellikle 3. saat kan şeker düzeyi hipoglisemik seyreden gebelerde, düşük doğum ağırlıklı olmayan ancak gelişmesinde kısıtlılık olan bebeklerin doğduğu bildirilmiştir. Gebenin sigara içimi, fetal oksijenizasyonu azaltarak simetrik IUGR a yol açabilmektedir. Sistemik lupus eritema nodozum (SLE) gibi kollajen doku hastalığı olan gebelerde, IUGR sık rastlanan bir durumdur (110).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın örneklemi için Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümü - Obstetri polikliniğine Ocak 2009 - Aralık 2016 tarihleri arasında ilk trimester kombine tarama testi yaptırmak üzere başvuran gebeler dahil edilmiştir.

Araştırmanın örneklemi için seçilen süre olan Ocak 2009 - Aralık 2016 tarihleri boyunca, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi obstetri polikliniğine başvurarak ilk trimester taraması yapılan gebe sayısı 1378 olarak saptanmıştır. 673 gebelik takip dışı kaldığından, 46 gebelik ise ikiz gebelik, kromozomal anomali ve major fetal anomali varlığı nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak çalışmaya 554 gebelik dahil edilmiş, incelemeler bu örneklem üzerinden devam ettirilmiştir.

Kronik hipertansiyon ve diyabeti olan gebeler, çoğul gebelikler, fetal kromozom anomalili gebeler çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca postterm gebelikler, fetal üriner sistem anomalili gebeler ve fetal-maternal nedenlere baglı plasental yetmezlik sonucu gelişen sekonder IUGR tanılı gebeler ise IUGR açısından çalışma dışı bırakılmıştır. Veri kaynağı olarak klinik kayıtları ve hastane otomasyon sistemi kullanılmış, çalışma retrospektif kohort olarak planlanmıştır.

Hastane biyokimya laboratuarınca ‘İmmulite 2000’ analizatöründe kemiluminesans metodu ile immulite kitleri kullanılarak anne serumunda ölçülen PAPP-A ve serbest B-HCG değerleri PRISCA paket yazılım programıyla obstetri polikliniğince doldurulan ikili test formundaki bilgiler kullanılarak, düzeltilmiş ortancanın katları (MOM) Multiple of Median değerleri hesaplanmıştır. Maternal serum PAPP-A ve serbest B-hCG seviyelerinin düzeltilmiş MOM değerleri ile 5, 10, 90 ve 95. Persentillere göre durumları incelenmiş, fetal doğum ağırlığı persentil grupları (SGA, LGA) ile ilişkileri analiz edilmiştir (tablo 1,2). SGA (small for gestational age- gebelik haftasına göre küçük) fetal doğum ağırlığının (FDA) 10. persentilin altında olması olarak tanımlanmıştır. LGA (large for gestational age- gebelik haftasına gore büyük) 90. persentilin üstünde olması

olarak tanımlanmıştır (102). SGA vs non- SGA karşılaştırılması için; FDA, 10. persentilden küçük grup, FDA 10. persentilden büyük (FDA = 10-90p ve FDA >90p) grup ile karşılaştırılmıştır. LGA vs non- LGA karşılaştırılması için, FDA 90. persentilden büyük olan grup, FDA 90. persentilden küçük (FDA = 10-90p ve FDA < 90p) olan gönüllü grubuyla karşılaştırılmıştır.

Elde edilen verilerin analizinde Windows için SPSS 21 programı kullanılmıştır. Nominal değişkenlerin analizinde ki-kare testi ve Fisher-Exact testi kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov testi ile değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu test edildi. Normal dağılım gösteren değişkenler Student t testiyle normal dağılım göstermeyen değişkenler ise Mann-Whitney U testiyle analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standard sapma, non-parametrik testlerin uygulandığı durumlarda medyan (en az- en çok) olarak tanımlandı. Anlamlı verilerin ileri analizinde, stepwise logistic regresyon kullanılmıştır ve değişkenlerin birbirine göreceli oranları (relative rate) kaydedilmiştir. P < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.,

Tablo 1. PAPP-A ve Serbest B- hCG için persentil değerleri

Persentil	PAPP-A (MoM)	Serbest B-hCG (MoM)
1	0.28	0.24
3	0.37	0.31
5	0.42	0.35
10	0.52	0.44
90	2.04	2.94
95	2.51	3.91
97	2.88	4.67

Tablo 2. Gestasyonal haftaya göre fetal doğum ağırlığı persentilleri

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

4. BULGULAR

4.1. Demografik özellikler: Antenatal takibi yapılmış ve gebelik sonuçları incelenen 554 olgunun yaş ortalaması 26 ± 4.9 (median 25; en az 16 - en çok 43) idi. Gravida ortalaması 1.9 ± 1.1 (median 2; en az 1- en çok 8). Parite ortalaması 0.6 ± 0.7 (median 0; en az 0- en çok 4). Çalışmaya katılan olguların ortalama abortus sayısı 0.2 ± 0.5 (median 0; en az 0 - en çok 3) (Tablo 3). Gebelerin ortalama vücut kitle indeksi 24 ± 2.3 (median 23.7; en az 19 - en çok 34). olarak bulundu. İlk trimester taramasının 85.9±5.2 günde yapıldığı görüldü.

Tablo 3. Demografik özellikler

	Ortalama	Standart sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	26	4.9	16	43
Gravida	1.9	1.1	1	8
Parite	0.6	0.7	0	4
Abortus öyküsü	0.19	0.4	0	3

Bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3324 ± 491 g (median 3300, en az 630, en çok 5265 g) idi (Şekil 4).

Gebeliklerin %7.6'inin (n=105) yardımcı üreme teknikleri aracılığı ile oluştuğu saptandı. Gebelerin %6.8'inde (n= 38) eşlik eden süregen ek hastalık öyküsü alındı. %0.2 gebede kronik hipertansiyon, %0.5'sında ise tip 2 diabetes mellitus öyküsü saptandı.

Gebelerin % 68 (n= 377)'ü doğumu vaginal yolla, % 32 (n= 177)'sı C/S ile gerçekleştirdi. Sezeryan grubunda, gebeliklerin % 14 (n= 77)'ü eski sezeryan endikasyonu ile, % 7 (n=40)'si fetal distres, % 4 (n= 22) ilerlemeyen eylem ve kalan % 7 lik kısım diğer endikasyonlar ile (plasenta previa, dekolman plasenta, maternal hastalık vb) sezeryan ile doğum gerçekleştirildi. Doğum şekilleri ile fetal doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4).

Doğan bebeklerin % 51.4 (n= 285)'ü erkek, % 48.5 (n= 269)'i kız idi. Yenidoğan cinsiyetleri ile fetal doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05) (Tablo 4).

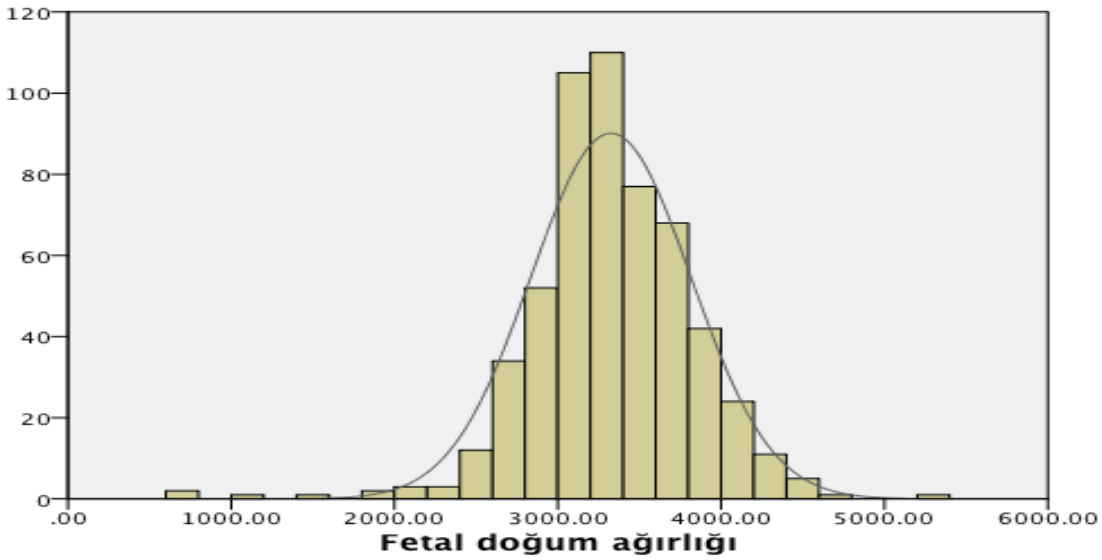
Çalışmaya dahil edilen gebelerin %6.2'sinin (n=86) gebelik süresince sigara kullandığı saptandı (Tablo 4). Yenidoğanın doğum ağırlığı sigara içen grupta 3186 ± 464,94 gram, sigara içmeyen grupta 3348,65 ± 441,95-gram bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0.001).

Çalışmaya dahil edilen gebelerin % 13.9 (n= 68)'unda doğum 37. hafta öncesinde, % 86.1 (n= 486)'ı 37 hafta ve üzerinde gerçekleşmiş ve gruplar arasında fetal doğum ağırlığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05) (Şekil 5).

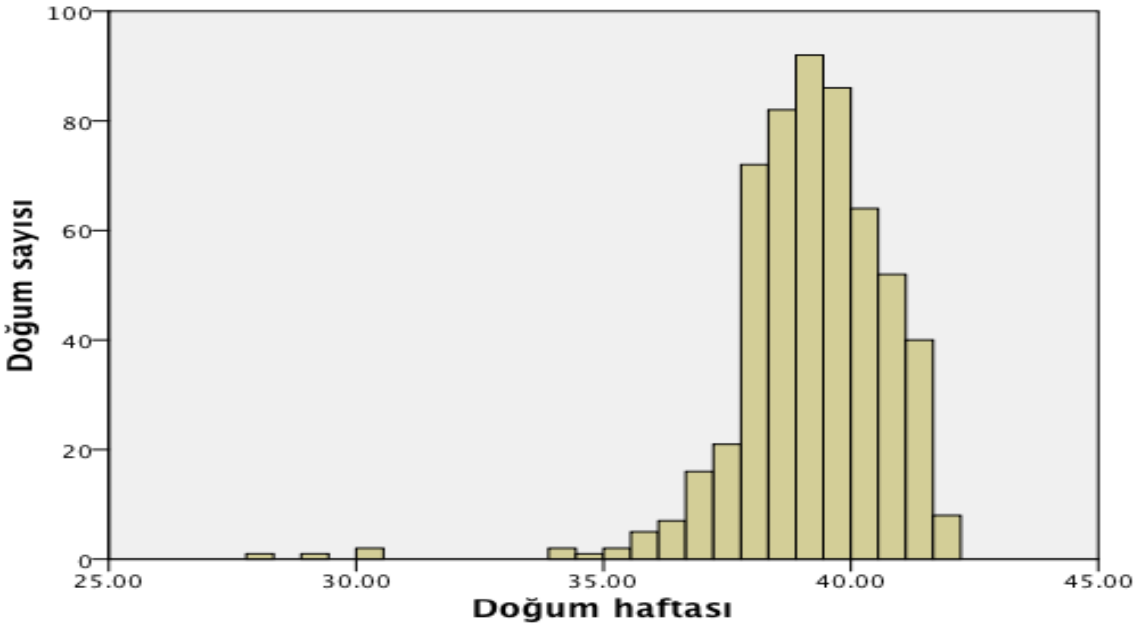
Tablo 4. Takip edilen gebeliklerde doğum şekli, haftası ve yenidoğana ait özellikler

	n	%
Cinsiyet		
Kız	269	48.5
Erkek	285	51.5
Doğum şekli		
Vajinal	377	68
Sezeryan	177	32
Doğum haftası		
Preterm	68	13.9
Term	486	86.1
Fetal doğum ağırlığı persentili		
< % 10	50	9
% 10 - % 90	474	85.6
> % 90	30	5.4
Sigara		
Kullanıyor	45	8.6
Kullanmıyor	479	91.4

Şekil 4. Takip edilen gebeliklerde fetal doğum ağırlıklarının dağılımı



Şekil 5. Takip edilen gebeliklerin sonlanma haftalarının dağılımı



4.2. Gebelik komplikasyonlarının sıklığı ve dağılımı

Çalışmaya dahil edilen gebelerin % 88.4 (n= 490)'ünde obstetrik komplikasyon saptanmadı. Komplikasyon izlenen kohortta (n= 64); en sık rastlanan gebelik komplikasyonunun gestasyonel diabetes mellitus olduğu görüldü (n= 15, %2.7). Azalan sıklıkla hipertansiyon ve düşük doğum ağırlığı diğer sık rastlanan gebelik komplikasyonları idi (Tablo 3).

Tablo 5. Gebelik komplikasyonlarının izlendiği hasta grubunda (n= 64, % 11.6) komplikasyonların dağılımı

	n	%
Oligohidramnios	2	.4
Hipertansiyon/preeklampsi	12	2.2
Plasenta dekolmanı	4	.7
İntrauterin gelişme geriliği	14	2.5
Gestasyonel Diyabet	15	2.7
Preterm doğum	3	.5
Kontrolsüz Tip 2 Diyabet	3	.5
İmmatür doğum	1	.2
Akondroplazi	8	1.4
Polihidraminos	1	.2
Abortus imminens	7	1.3
Preterm erken membran rüptürü	1	.2

4.3. PAPP-A ve B-hCG gebelik komplikasyonları ile ilişkisi

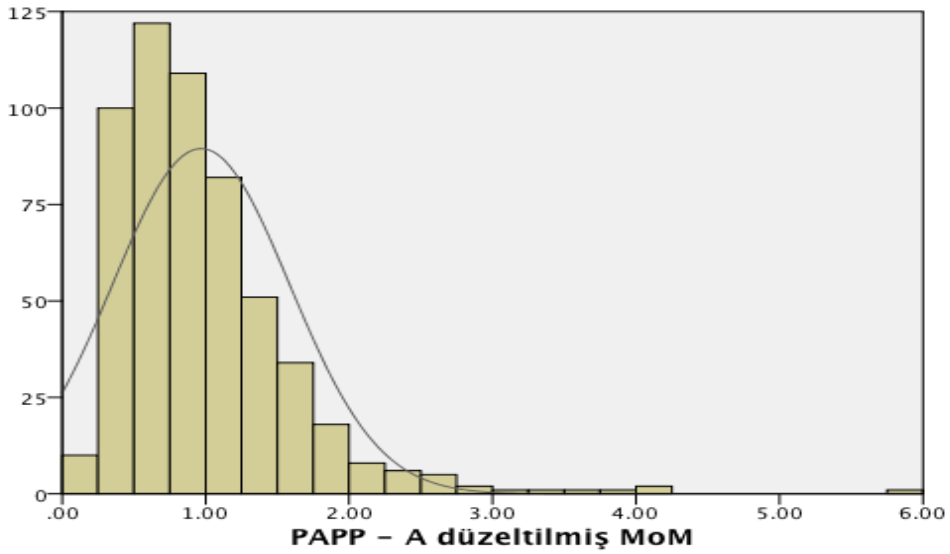
Yapılan istatistiksel analiz ile serum PAPP-A**,** B-hCG düzeyi ile gebelik komplikasyonlarından plasenta previa, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, erken doğum, erken membran rüptürü, polihidroamnios ve gestasyonel diyabet arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Ancak bu durum gruplardaki, komplikasyon gelişmiş olan gebelik sayısının kısıtlı olmasına bağlandı.

4.4. PAPP-A ve ilişkili veriler

4.4.1. PAPP-A düzeltilmiş MoM değerlerinin ortalaması ve dağılımı

Çalışma grubunda, maternal serum PAPP-A düzeltilmiş MoM değerlerinin ortalaması 0.96 (median 0.82; en az 0.1 - en çok 5.8) olarak hesaplanmıştır (Şekil 6).

Şekil 6. Maternal serum PAPP-A düzeltilmiş MoM değerlerinin dağılımı



4.4.2. PAPP-A düzeltilmiş MoM değerlerinin fetal doğum ağırlığı ile ilişkisi

FDA, 10. persentilden küçük ve FDA, 10 persentilden büyük (FDA= %10-90 ve FDA % >90) gruplar birbirleriyle (SGA vs non- SGA) karşılaştırıldığında; ortalama serum PAPP-A düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0.03).

Backward regresyon analizinde; düzeltilmiş PAPP-A değeri, SGA ile ilişkili bulunmuştur. Bu analize göre, düzeltilmiş PAPP-A değerinin her bir birim düşüşünün SGA riskini 3 kat arttırdığı ortaya kondu (RR, 1/0.333; %95 CI, 0.1-0.8, p=0.030). Düzeltilmiş PAPP-A değerinin <5p, <10p, >90p ve >95p grupları için yapılan regresyon analizinde, bu değerlerin SGA ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Farklı persentillerdeki PAPP-A değerlerinin, SGA (Fetal Doğum Ağırlığı < 10p) ile ilişkisi

Değişken	Fetal Doğum Ağırlığı < 10p	Fetal Doğum Ağırlığı > 10p	RR (% 95 CI)	P değeri
PAPP-A < 5p (n, %)	3 (%10)	21 (%4)	1.4 (0.2-8)	0.063
PAPP-A < 10p (n, %)	5 (%16.6)	47 (%9)	1.1 (0.3-4.3)	0.060
PAPP-A > 90p (n, %)	4 (%13)	58 (%11)	0.7 (0.1-1.1)	0.737
PAPP-A > 95p (n, %)	2 (%6.6)	26 (%5)	0.5 (0-0.8)	0.801
PAPP – A (ort ± SD)	1.08 ± 0.59	0.96 ± 0.61	0.3(0.1-0.8)	0.030

PAPP-A: pregnancy associated plasma protein - A, RR: relative ratio, CI: confidence interval

FDA, 90 persentilden büyük ve FDA, 90. persentilden küçük (LGA vs non- LGA) gruplar karşılaştırıldığında, ortalama serum PAPP-A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Farklı persentillerdeki PAPP-A değerlerinin, LGA (Fetal Doğum Ağırlığı > 90p) ile ilişkisi

Değişken	Fetal Doğum Ağırlığı > 90p	Fetal Doğum Ağırlığı < 90p	RR (% 95 CI)	P değeri
PAPP-A < % 5 (n, %)	1 (%3)	36 (%7)	1.4 (0.27-8.09)	0.653
PAPP-A < % 10 (n, %)	2 (%6,6)	78 (%15)	0.3 (0.08-1.12)	0.865
PAPP-A > % 90 (n, %)	3 (%10)	73 (%14)	1.3 (0.9-2)	0.123
PAPP-A > % 95 (n, %)	2 (%6.6)	39 (%7)	1.2 (0.5-2.2)	0.674
PAPP – A (ort ± SD)	1.08 ± 0.59	0.96 ± 0.61	1.3 (0.7- 2.5)	0.377

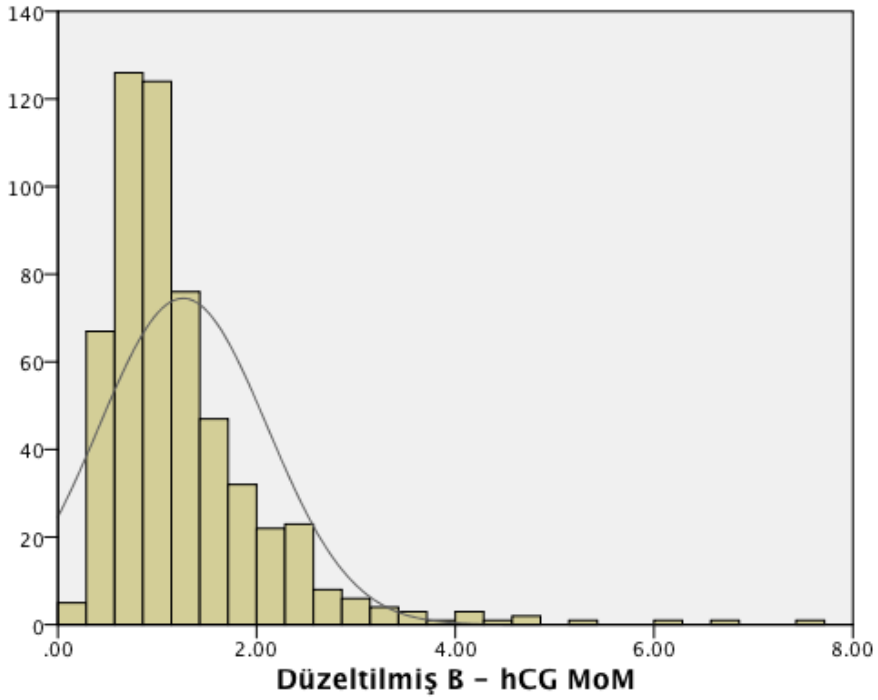
PAPP-A: pregnancy associated plasma protein - A, RR: relative ratio, CI: confidence interval

4.4. Serbest B-hCG ile ilişkili veriler

4.4.1. Serbest B-hCG düzeltilmiş MoM değerlerinin ortalaması ve dağılımı

Maternal serum serbest B-hCG düzeltilmiş MoM değerlerinin ortalaması 1.26 ± 0.8 (median 1.03; en az 0.2 - en çok 7.4) olarak saptanmıştır (Şekil 7).

Şekil 7. Maternal serum serbest B-hCG düzeltilmiş MoM değerlerinin dağılımı



4.4.2. Serbest B-hCG düzeltilmiş MoM değerlerinin fetal doğum ağırlığı ile ilişkisi

FDA, 10 persentilden küçük ve FDA, 10 persentilden büyük (FDA = 10-90 p ve FDA >90p) birbirleriyle (SGA vs non- SGA) karşılaştırıldığında; ortalama serum B-hCG düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p >0.05) (Tablo 8).

Düzeltilmiş B-hCG değerinin <5p, <10p, >90p ve >95p grupları için yapılan regresyon analizinde, bu değerlerin SGA ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p >0.05) (Tablo 8).

Tablo 8. Farklı persentillerdeki B-hCG değerlerinin, SGA (Fetal Doğum Ağırlığı < 10p) ile ilişkisi

Değişken	Fetal Doğum Ağırlığı Persentili < 10p	Fetal Doğum Ağırlığı Persentili > 10p	RR (% 95 CI)	P değeri
hCG < % 5 (n, %)	2 (%6)	26 (%5)	0.9 (0.3-3.3)	0.938
hCG < % 10 (n, %)	3 (%10)	52 (%10)	1 (0.2-4.4)	0.778
hCG > % 90 (n, %)	5 (%17)	53 (%10)	0.8 (0.2-2.5)	0.596
hCG > % 95 (n, %)	2 (%7)	28 (%5)	0.7 (0.1-2.5)	0.666
hCG (ort ± SD)	0.99 ± 0.47	1.27 ± 0.86	0.9 (0.8-1)	0.542

hCG: Human chorionic gonadotropin, RR: relative ratio, CI: confidence interval

FDA, 90. persentilden büyük ve FDA, 90. persentilden küçük (LGA vs non- LGA) olan gruplar karşılaştırıldığında, ortalama serum PAPP-A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 9).

Düzeltilmiş B-hCG değerinin <5p, <10p, >90p ve >95p grupları için yapılan regresyon analizinde, bu değerlerin LGA ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p >0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Farklı persentillerdeki PAPP-A değerlerinin, LGA (Fetal Doğum Ağırlığı > 90p) ile ilişkisi

Değişken	Fetal Doğum Ağırlığı Persentili > %90	Fetal Doğum Ağırlığı Persentili < 90	RR (% 95 CI)	P değeri
hCG < % 5 (n, %)	1 (%3)	37 (%7)	0.3 (0.03-3.2)	0.377
hCG < % 10 (n, %)	2 (%6,6)	77 (%15)	3.9 (0.4-5)	0.212
hCG > % 90 (n, %)	3 (%10)	74 (%14)	0.4 (0.04-4.82)	0.530
hCG > % 95 (n, %)	2 (%6.6)	38 (%7)	1.2 (0.7-1.5)	0.530
hCG (MoM) (ort ± SD)	0.99 ± 0.47	1.2 ± 0.86	0.3 (0.08-1.1)	0.076

hCG: Human chorionic gonadotropin, RR: relative ratio, CI: confidence interval

5. TARTIŞMA

Antenatal takibin başlıca amaçlarından biri, gebelik komplikasyonu gelişmesi açısından riskli olan gebeleri tespit etmek, bu sayede önlem alarak komplikasyonlara baglı mortalite ve morbiditeyi önleyebilmektir. Bu sebeple çalışmalar gebeliğin ilk dönemine odaklanmıştır. İlk trimestr maternal serum serbest B-hCG ve PAPP-A düzeylerinin trizomilerle olan ilişkisi dışında, diğer gebelik komplikasyonları ile de ilişkili olabileceği düşünülmüş ve düzenlenmiştir. Ancak bu çalışmaların birçoğu ikinci trimester tarama testleri ile ilgili olup sonuçları arasında uyumsuzluklar mevcuttur.

İlk çalışmalarda, yüksek alfa-fetoprotein ve düşük serbest B-hCG düzeylerinin düşük doğum ağırlığı, preterm eylem, intrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR) ve ölü doğum gibi birtakım kötü gebelik sonuçları ile birlikte olduğu gösterilmiştir (111,112). Birçok araştırmacı kötü gebelik sonuçlarını öngörmek için daha farklı maternal serum belirteçleri de kullanmışlardır. Bu araştırmacılar ikinci trimester bağlanmamış serum estriol seviyelerinin düşüklüğünün; intrauterin gelişme kısıtlılığı (IUGR), düşük amniyotik sıvı indeksi, gestasyonel yaş için küçük gebelik (SGA) ve fetal kayıp gibi komplikasyonlar ile artmış birlikteliğini bulmuşlardır (113-115). Sonraları, yükselmiş alfa-fetoprotein (AFP) ve maternal plasma kortikotropin-salgılayıcı hormon seviyelerinin, preterm risk faktörleri skorlaması ile beraber kullanıldığında, preterm eylem için yüksek riskli gebelikleri daha net biçimde ayırt edebilecek birer indikatör olduklarını göstermişlerdir (116). Hsu ve ark. ağır preeklamptik kadınlarda artmış üçüncü trimester maternal serum B-hCG seviyeleri bulmuşlar ve bu durumun plasentada meydana gelen patolojik değişimlere bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (117).

1999'da gebeliğin ilk trimesterinde, maternal serum serbest B-hCG, PAPP-A seviyelerinin NT ile kombine edilmesinin Down sendromlu vakaların %89'unu %5'lik yanlış pozitiflikle yakalayabileceğinin yayınlanmasından sonra bu tarama testinde kullanılan biyokimyasal belirteçlerin kötü gebelik sonuçlarını öngörebilirlikleri ile ilgili çalışmalar da yeniden güncel hale gelmiştir (118).

Düşük PAPP-A seviyelerinin kötü gebelik sonuçları ile ilgili olduğu, ilk kez Westergard ve ark. larının 25 yıl önce ilk trimester PAPP-A seviyeleri düşük olan

gebeliklerin günler ya da haftalar içinde abortusla sonuçlandığını gösterdikleri çalışma ile önem kazanmıştır ve sonrasında sonuçları başka bir çalışma ile teyid edilmiştir (119, 120).

Çalışmamızda; gebeliğin 10-14. haftaları arasında ölçülen maternal serum düzeltilmiş PAPP-A değerinin her bir birim düşüşünün SGA riskini 3 kat arttırdığı ortaya konmuştur (RR, 1/0.333; %95 CI, 0.1-0.8, p=0.030). Bu sonuç önceki çalışmalar ile korelasyon göstermektedir. Ancak literatürün aksine birinci trimester serbest B-hCG düzeyleri ile fetal gelişim arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.

PAPP-A insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-4 (IGFBP-4) ün proteazıdır (121). Bu ilişkiden dolayı düşük PAPP-A seviyeleri yüksek IGFBP-4 seviyelerine yol açarak maternal serumda serbest IGF düzeylerinin düşük olmasına sebep olur. İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF), trofoblastların hücre içine glukoz ve aminoasit alımını kontrol ederek fetal gelişimin regülasyonununda önemli rol oynarlar. Daha da ötesi, IGF'lerin desiduanın trofoblast invazyonunun otokrin ve parakrin kontrolünde de rol aldıkları düşünülmektedir (122,123). Tüm bu biyolojik dayanaklardan yola çıkarak ilk trimesterde uygunsuz trofoblast invazyonuyla ilişkili olan spontan fetal kayıp, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme kısıtlılığı ve preeklampsi gibi gebelik sonuçlarının düşük PAPP-A seviyeleri ile birlikte olabileceği söylenebilir. Bu hipoteze paralel olarak, yapılan çalışmalarda ilk trimester PAPP-A ve benzer olarak B-hCG düşüklüğü gebelik komplikasyonları ile ilişkili bulunmuş, fakat PAPP-A ve B-hCG yüksekliği ile gebelik komplikasyonları arasında ilişkili tespit edilmemiştir (124).

Maternal serum PAPP-A düzeyi düşük olan hastalarda spontan preterm doğum, gebelik ile indüklenen hipertansiyon, spontan abortus, düşük doğum ağırlığı ve gestasyonal diabetes mellitus görülmesi olasılığı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (125). Yaron ve ark. ilk trimester maternal serum PAPP-A düzeyinin intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsi için prediktif olduğunu göstermiş ancak oligohidroamnios ve intrauterin fetal ölümde anlamlı artış saptanmadığını bildirmişlerdir (126). Literatürde, SGA'lı bebeklerde maternal PAPP-A düzeyinin anlamlı derecede düşük, LGA'lı bebeklerde ise maternal PAPP-A düzeyinin anlamlı derecede yüksek oldugunu tespit eden çalışmalar da mevcuttur (127, 128). Yine yapılan prospektif çok merkezli bir çalışmada maternal serum PAPP-A düzeyi <5 persentil olduğu hasta grubunda, düşük doğum kilosu,

preeklampsi, spontan abortus ve intrauterin fetal ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir (129). Çok merkezli bir başka çalışmada <5 persentil PAPP-A düzeyleri ile intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi ve ölü doğum arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (130). İlk trimester maternal serum PAPP-A ile izole olarak sadece düşük doğum ağırlığı arasında anlamlı ilişki olduğunu yayınlayan çalışmalar da mevcuttur (128).

Morssnik ve ark. ise düşük ilk trimester PAPP-A düzeylerinin intrauterin gelişme geriliği ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir ancak yazarlar anlamlı sonuç çıkmamasını hasta sayısının az olmasına bağlamışlardır (131). Cuckle ve ark. yaptıkları çalışmada çok yüksek PAPP-A düzeyi olan gebeliklerin sonuçlarının normal gebelikler ile aynı olduğunu söylemişlerdir (132). Bu durumun yetersiz plasentasyon nedeniyle annede sistemik inflamatuar yanıt sendromunun gelişmesine bağlı olduğu ve bunun da bazı mediatörlerin salınmasına neden olduğu ve PAPP-A'nın plasenta dışından da salınabileceği ileri sürülmüştür (132). NT yüksekliği ve B-hCG düşüklüğü ile spontan abortus dışındaki gebelik komplikasyonları arasında da ilişki bulunmamıştır (129).

Çalışmamızda maternal serum B-hCG düzeyleri ile gebelik komplikasyonları arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Ancak B-hCG düşüklüğü ile gebelik komplikasyonlarının ilişkilendirildiği pek çok çalışma yayınlanmıştır. FASTER (First and Second Trimester Evaluation of Risk Trial) çalışması genişletilerek Dugoff ve ark. tarafından 34271 vaka ile yapılan çalışmada; ilk trimester serum serbest B-hCG düzeyi 1. persentilin (0.24 mom) altında olan gebeliklerde 24. haftadan önce spontan fetal kayıp riskinin arttığı bildirilmiştir (12). Aynı çalışmada ilk trimester serum serbest B-hCG düzeyi 5. persentilin (0.42) altında olan vakalarda doğum ağırlıkları 10. persentilin altında bulunmuştur. Bir başka çalışmada, düşük maternal serum serbest B-hCG düzeyleri ile spontan düşük arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ancak diğer istenmeyen gebelik komplikasyonları için prediktör olmadığı gösterilmiştir (126). Bu çalışmalarda 10-14. haftalarda azalmış serum serbest B-hCG düzeyleri zayıflamış plasentasyona ve daha düşük plasenta kütlesine, ikinci trimesterdeki yüksek B-hCG düzeyleri ise hipoperfüzyona ikincil olarak hormon üretiminin uyarılmasına bağlanmıştır (126,133). Maternal serum serbest B-hCG düzeyleri ile gebelik komplikasyonlarının ilişkili olduğunu destekleyen pek çok çalışma yayınlanmıştır (125,126,129,134-136). Ancak çalışma sonuçlarımıza

benzer olarak, ilk trimester serbest B-hCG düzeyi ile fetal gelişme bozuklukları arasında herhangi bir ilişki saptanamadığı çalışmalar da mevcuttur (126,129,137)

Spencer ve ark., Krantz ve ark, Morssink ve ark., Raty ve ark. nın çalışmaları gibi pek çok çalışmada ise B-hCG'nin gebelik komplikasyonlarını öngörmede zayıf olduğu belirtilmiştir (131,128,138-140). Yine çok merkezli bir çalışmada (n=8839) serbest B-hCG'nin 5. Persentilin altındaki değerleri ile IUGR arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilirken, serbest B-hCG düzeyleri ile diğer gebelik komplikasyonları arasında ise bir ilişki saptanmamıştır (76).

2008'de Kanadalı obstetrisyenler ve genetik komitesince 1966-2007 arası bu konudaki Cochrane kütüphanesindeki çalışmaların derlemesi sonucunda birtakım önerilerde bulunulmuştur (124). Bu kılavuz ışığında, gebelik komplikasyonlarını öngörmek için maternal serum belirteçlerine bakılması önerilmez çünkü sensitivitesi düşük, yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Olağan klinik endikasyonlarla (kromozomal anomali taraması gibi) maternal serum taraması yapıldığında, anormal sonuç varsa gebelik komplikasyonları açısından değerlendirilebilir. İlk trimesterda sebebi açıklanmayan PAPP-A düşüklüğü (<0.4 MoM) ve/veya düşük B-hCG (<0.5 MoM) gebelik komplikasyonlarıyla ilişkilidir ancak takibi için spesifik bir protokol yoktur. Açıklanamayan anormal serum belirteçlerini değerlendirmek için uterin arter doppler ölçümleri kullanılabilir. İkinci trimesterde yükselmiş AFP, B-hCG, inhibin A veya ilk trimesterda düşük PAPP-A ile birlikte anormal uterin arter doppleri varsa IUGR ve preeklampsi için yüksek risk taşımaktadır. Obstetrisyenler bu durumda, hastanın eğitim durumuna, semptomlarına veya takip bulgularına (fetal büyüme, amnion sıvı volümü, fetal biyofizik profil, uterin arter doppleri, servikal uzunluk gibi) göre antenatal vizit sıklığını artırabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamız, ilk trimester trizomi taraması amaçlı kullanılan serum biyokimyasal belirteçleri olan düzeltilmiş PAPP-A ve serbest B-hCG seviyesi düşüklüklerinin gebeliğin ileri haftalarında bir takım kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olduklarını gösteren çalışmalara paralel verilerle sonuçlanmıştır. Düzeltilmiş PAPP-A değerinin her bir birim düşüşünün, SGA riskini 3 kat arttırdığı ortaya konmuştur (RR, 1/0.333; %95 CI, 0.1-0.8, p=0.030). Fakat benzer bir öngörü PAPP-A ile LGA arasında saptanamamıştır. B-hCG için yapılan incelenmelerde ise, B-hCG değerinin, hem SGA hem LGA öngörüsü lehine, herhangi istatistiksel anlamlı katkısı izlenmemiştir.

Antenatal takip rutininde istenilen bu testlerin, öngörü perspektifinin genişlemesi hem birinci trimester taramasının maliyet - etkin karakterini kuvvetlendirecek, hem de obstetrik morbiditelere yaklaşım açısından önemli bir kilometre taşı olacaktır. Ancak antenatal takip sırasında izlenecek protokollere yön verebilmesi için, daha geniş kapsamlı, çok merkezli, örneklem hacmi büyük, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. Clin Lectures and Reports, London Hospital 1866; 3: 259-62.
2. Snijders RJM, Sebire NJ, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age and gestational agespecific risks for chromosomal defects. Fetal Diag Ther 1995;10: 356–67.
3. Wald NJ, Cucle HS, Densem JW ve ark. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. BMJ 1988; 297:883-7
4. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. BMJ 1992; 304: 867–9.
5. Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. BJOG 1995; 102: 957–62.
6. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening forchromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: A review of three years prospective experience. BJOG 2003; 110: 281–6.
7. Nalbant B, İlk Trimester Maternal Serum PAPP-A ve Serbest Beta-hCG Değerlerinin Gebelik Komplikasyonları ile İlişkisi, Kocaeli Üniversitesi Tip Fakültesi Kadin Hastaliklari Ve Doğum Anabilim Dali Uzmanlik Tezi, 2013
8. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez M ve ark. Circulating pregnancy-associated plasma protein A is not an early marker of acute myocardial infarction, Clin. Biochem. 2005; 38: 180–182
9. Kovalevskaya G, Genbacev O, Fisher SJ, Caceres E and O'Connor JF (2002b) Trophoblast origin of hCG isoforms: cytotrophoblasts are the primary source of choriocarcinoma-like hCG. Mol Cell Endocrinol 1994:147–155.
10. Cole LA, Shahabi S, Oz UA, Bahado-Singh RO and Mahoney MJ. Hyperglycosylated human chorionic gonadotropin (invasive trophoblast antigen) immunoassay: a new basis for gestational Down syndrome screening. Clin Chem 1999;45: 2109–2119.

11. Butler SA, Staite EM and Iles RK Reduction of bladder cancer cell growth in response to hCGbeta CTP37 vaccinated mouse serum. Oncol Res 2003;14: 93–100.

12. Srivastava P, Russo J and Russo IH. Chorionic gonadotropin inhibits rat mammary carcinogenesis through activation of programmed cell death. Carcinogenesis 1997;18: 1799–1808.

13. Hamada AL, Nakabayashi K, Sato A, Kiyoshi K, Takamatsu Y, Laoag- Fernandez JB, Ohara N and Maruo T. Transfection of antisense chorionic gonadotropin beta gene into choriocarcinoma cells suppresses the cell proliferation and induces apoptosis. J Clin Endocrinol Metab.2005 Aug;90(8): 4873-9

14. Yücesoy K. 11-14. Hafta İkili Tarama Testi Serbest Beta Hcg Ve Papp-A Düzeylerinin Gebelik Komplikasyonları İle İlişkisi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıklari Ve Doğum Anabilim Dalı, 2013

15. Lin TM, Halbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S, Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins, Am. J. Obstet. Gynecol. 1974; 118: 223–236.

16. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters, N. Engl. J. Med. 1999; 341 :461– 467.

17. Giudice LC, Conover CA, Bale L ve ark. 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: 2359–2366.

18. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT ve ark. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. Development. 2004 Mar;131(5): 1187-94.

19. Byun D, Mohan S, Yoo M, Sexton C, Baylink DJ, Qin X. Pregnancy- associated plasma protein A accounts for the insulin-like growth fac- tor (IGF)-binding protein- 4 (IGFBP-4) proteolytic activity in human pregnancy serum and enhances the mitogenic activity of IGF by de- grading IGFBP-4 in vitro. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 847-854.

20. Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L. Cir- culating human pregnancy-associated plasma protein-A is disulfide-brid- ged to the proform of eosinophil major basic protein. J Biol Chem 1993; 268: 12243-12246.

21. Overgaard MZ, Oxvig C, Christiansen M, Lawrence JB, Conover ChA, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L, Haaning J. Messenger ribonucleic acid levels of pregnancyassociated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein: Expression in human reproductive and nonreproductive tissues. Biol Reprod 1999; 61: 1083-1089

22. Bischof P, Schindler AM, Urner F, Mensi N, Herrmann WL, Sizo- nenko PC. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) concen- tration in uterine fluid and immunohistochemical localization in the endometrium. Brit J Obstet Gynaecol 1984; 91: 863—869.

23. Martin-du-Pan R, Bischof P, Bourrit B, Lauber K, Girard J, Herr- mann W. Immunosupressive activity of seminal plasma and pregnan- cy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in men. Arch Androl 1983; 10: 185-188.

24. Resch ZT, Chen BK, Bale LK ve ark. Pregnancy-associated plasma protein A gene expression as a target of inflammatory cytokines. Endocrinology 2004; 145:1124–1129.

25. Conover CA, Chen BK, Resch ZT, Regulation of pregnancy-associated plasma protein- A expression in cultured human osteoblasts. Bone 2004; 34: 297–302.

26. Ortiz CO, Chen BK, Bale LK ve ark. Transforming growth factor-b regulation of the insulin-like growth factor binding protein-4 protease system in cultured human osteoblasts, J. Bone Miner. Res. 2003; 18 :1066–-1072.

27. Conover CA, Bale LK, Harrington SC ve ark. Cytokine stimulation of pregnancyassociated plasma protein A expression in human coronary artery smooth muscle cells: inhibition by resveratrol. Am. J. Physiol. 2006; 290: 183–188.

28. Chen BK, Leiferman KM, Pittelkow MR ve ark. Localization and regulation of pregnancy-associated plasma protein A expression in healing human skin. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88: 4465–4471.

29. Mohan S, Linkhart TA, Jennings JC, Baylink DJ. Identification and quantificationof four distinct growth factors storedin human bone matrix, J. Bone Miner. Res. 1987;2: 44–47

30. Sangiorgi G, Mauriello, Bonanno AE ve ark. Pregnancy-associated plasma protein-A is markedly expressed by monocyte-macrophage cells in vulnerable and ruptured carotid atherosclerotic plaques, J. Am. Coll. Cardiol. 2006; 47: 2201– 2211

31. DeChiara TM, Efstratiadis A, Robertson EJ, A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting, Nature 1990; 345: 78–80.

32. Burns JL, Hassan AB, Cell survival and proliferation are modifiedby insulin-like growth factor II between days 9 and 10 of mouse gestation. Development 2001; 128: 3819-3830.

33. Bale LK, Conover CA, Disruption of insulin-like growth factor-II imprinting duringembryonic development rescues the dwarf phenotype of mice null for pregnancyassociated plasma protein-A.J. Endocrinol. 2005; 186: 325–331

34. Resch ZT, Simari RD, Conover CA. Targeted disruption of the PAPP-A gene is associated with diminished smooth muscle cell response to insulin-like growth factor-I and resistance to neointimal hyperplasia following vascular injury. Endocrinology 2006; 147:5634-5640.

35. Hourvitz A, Widger AE, Lopes Teixeira Filho F ve ark. Pregnancy-associated plasma protein-A gene expression in human ovaries is restricted to healthy follicles and corpora lutea, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000; 85: 4916–4920.

36. Miller BS, Bronk JT, Nishiyama T ve ark. Absence of PAPP-A causes delayed fracture healing in mice, in: Proceedings of the Endocrine Society Meeting, 2004 ;86 :16–19.

37. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT ve ark. Pregnancy-associated plasma proteinA asa markerof acute coronary syndromes. N. Engl.J.Med. 2001; 345: 1022-1029.

38. Elesber AA, Conover CA, Denktas AE ve ark., Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein levels in patients with chronic stable angina. Eur. Heart J. 2006; 27: 1678- 1684.

39. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez M ve ark. Circulating pregnancy-associated plasma protein A is not an early marker of acute myocardial infarction, Clin. Biochem. 2005; 38 :180–182.

40. Qin QP, Kokkala S, Lund J ve ark. Molecular distinction of circulating pregnancyassociated plasma protein A in myocardial infarction and pregnancy, Clin. Chem. 2005:75–83.

41. Bischof P, Schindler AM, Obradovic D, Weil A, Faigaux, R, Herr- mann W, Sizonenko PC. Endometrial and plasma concentrations of pregnancy-associated plasma protein- A (PAPP-A). Brit J Obstet Gyna- ecol 1982; 89: 701-703.

42. Hourvitz A, Widger AER, Filho FLT, Chang RJ, Aashi EY, Erickson GF. Pregnancyassociated plasma protein-A gene expression in human ovaries is restricted to healthy follicles and corpora lutea. J Clin En- docrinol Metab 2000; 85: 4916- 4919

43. Coşkun A, Özdemir I, Yavuz O, Güler S, Şahin IE. In vitro stability of pregnancyassociated plasma protein A. J Turkish GermanGynecol Assoc 2005: 6; 235-7.

44. Sinosich MJ, Saunders DM Potential role of pregnancy-associated plasma protein-A in human reproduction.J Reprod Immunol. 1987 Jan;10(1):55-65.

45. Smith R, Bischof P, Hughes G, Klopper A. Studies on pregnancy- associated plasmaprotein A in the third trimester of pregnancy. Brit J Obstet Gynaecol 1979; 86: 882-887.

46. Bischof P, Amaudruz M, Weil-Franck C, Baeriswyl JP, Weil A, Hermann WL, Sizonenko PC. The disappearance rate of pregnancy- associated plasma protein-A (PAPP-A) after the end of normal and ab- normal pregnancies. Arch Gynecol 1984; 236: 93-98.

47. Duberg S, Bischof P, Schindler AM, Beguin F, Herrmann W, Sizo- nenko PL. Tissue and plasma concentration of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP- A): comparison with other fetoplacental pro- ducts. Brit J Obstet Gynaecol 1982; 89: 352-357.

48. Palomaki GE, Panizza DS, Canick JA. Screening for Down syndrome using AFP, Ue3 and HCG effect of maternal weight. Am J.Hum Genet.1990; 47: 245-249

49. Aitken DA., Wart RH, Whittle M. Biokimyasal screening in twins. Longon: RCOG Press .1995;15:87-89

50. Cuckle H, van Oudgaarden ED, Mason G, Holding S. Taking account of vaginal bleeding in screening for Down's syndrome. Br J Obstet Gynaecol. 1994; 101(11): 948-53.

51. Heinonen S, Ryynänen M, Kirkinen P, Hippeläinen M, Saarikoski S. Effect of in vitro fertilization on human chorionic gonadotropin serum concentrations and Down's syndrome screening. Fertil Steril 1996 :66(3):398-403.

52. Ferriman EL, Sehmi IK, Jones R, Cuckle HS. The effect of smoking in pregnancy on maternal serum inhibin A levels. Prenat Diagn. 1999; 19(4):372-4.

53. Onda T, Kitagawa M, Takeda O, Sago H, Kubonoya K, Iinuma K, Bradley LA, Canick JA, Krasikov NE, Ponting NR, Grier RE. Triple marker screening in native Japanese women. Prenat Diagn. 1996 ;16(8):713-7.

54. Watt HC, Wald NJ, Smith D, Kennard A, Densem J. Effect of allowing for ethnic group in prenatal screening for Down's syndrome. Prenat Diagn. 1996 ;16(8):691-8

55. Spencer K, Ong CY, Liao AW, Nicolaides KH. The influence of parity and gravidity on first trimester markers of chromosomal abnormality. Prenat Diagn. 2000 ;20(10):792- 4.

56. Westergaard JG, Teisner B, Grudzinskas JG. Serum PAPP-A in nor- mal pregnancy: Relationship to fetal and maternal characteristics. Arch Gynecol 1983; 233: 211- 215.

57. Spencer K, Berry E, Crossley JA, Aitken DA, Nicolaides KH. Is maternal serum total hCG a marker of trisomy 21 in the first trimester of pregnancy? Prenat Diagn. 2000;20(4):311-7.

58. Spencer K, Ong CY, Liao AW, Nicolaides KH. The influence of ethnic origin on first trimester biochemical markers of chromosomal abnormalities. Prenat Diagn 2000; 20(6):491-4.

59. Bischof P, Hughes G, Klopper A. Relationship of obstetric parame- ters to the concentration of pregnancy-associated plasma protein A. Amer J Obstet Gynecol 1980; 138: 494-499.

60. Ong CY, Liao AW, Papademetriou D, Nicolaides KH. The influence of fetal sex in screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency, maternal serum free beta- hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. Prenat Diagn. 2000 ;20(8):673-5.

61. Liao AW, Heath V, Kametas N, Spencer K, Nicolaides KH. Firs t-trimester screening for trisomy 21 in singleton pregnancies achieved by assisted reproduction. Hum Reprod. 2001 ;16(7):1501-4.

62. Brambati B, Macri JN, Tului L, Hallahan TW, Kraztz DA. First trimester fetal anouploidi screening; maternal serum PAPP-A and BhCG. Longon RCOG Pree1997;5: 135-147.

63. Spencer K, Cowans NJ. Accuracy of self-reported smoking status in first trimester aneuploidy screening. Prenat Diagn. 2013; 33(3):245-50.

64. Spencer K, Macri JN, Carpenter P, Anderson R, Krantz DA. Stability of intact chorionic gonadotropin (hCG) in serum, liquid whole blood, and dried whole-blood filter-paper spots: impact on screening for Down syndrome by measurement of free beta-hCG subunit. Clin Chem. 1993; 39(6): 1064-8.

65. Stevenson HP, Leslie H, Sheridan B. Serum free beta-human chorionic gonadotrophin concentrations increase in unseparated blood specimens. Ann Clin Biochem. 1993; 30: 99-100.

66. Sancken U, Bahner D. The effect of thermal instability of intact human chorionic gonadotropin (ihCG) on the application of its free beta-subunit (free beta hCG) as a serum marker in Down syndrome screening. Prenat Diagn. 1995; 15(8):731-8.

67. Gluckman PD, Liggins GC. Fetal physiology and medicine: the basis of perinatology. 2nd ed. rev. Vol. 6 of Reproductive medicine. New York: Marcel Dekker, 1984:511-58.

68. Kniss DA, Shubert PJ, Zimmerman PD ve ark. Insulinlike growth factors. Their regulation of glucose and amino acid transport in placental trophoblasts isolated from first- trimester chorionic villi. J Reprod Med 199:439,249–256

69. Mark M. Rijli FM, Chambon P. Homeobox genes in embriyogenesis and pathogenesis. Pediatr Res. 1997: 42,421–429.

70. Garn SM, Pesich SD. Relationship between various matenal body mass measuress and size of the newborn. Am J Clin Nutr; 36: 664–669, 1982.

71. Liebhaber SA, Urbanek M. Ray J, et al. Characterization and histologic localization of human growth hormone-variant gene expression in the placenta. J Clin invest. 1989: 83, 1985–1989.

72. Gluckman PD. The endocrine regulation of fetal growth in late gestation: The role of insülin-like growth factors. J Clin Endocrinol Metab. 1994:80:1047–1050.

73. Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, et al. Serum insulin like growth factors and insülin- like growth factor binding proteins in human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with inrauterine growth retardation. Pediatr Res. 1991: 29,219.

74. Pinchas C, Fielder PJ, Yukihuro H, Frich H, et al. Clinical aspeets of insulin-like growth factor binding proteins. Acta Endocrinol (Copenh). 1991: 124,72.

75. D' Ercole AJ. Insulin-like growth factors and their receptors in growth. Endocrinol Metab Clin North Am. 1996: 25,573.

76. Smith GCS, Smith MFS, McNay MB, Fleming JEE 1998 First-trimester growth and the risk of low birth weight. N Engl J Med 339:1817–1822

77. Cohen, P. and Rosenfeld RG. Growth regulation in: Griffin JE and Ojeda SR (eds) Textbook of Endocrine Physiology (4th ed) Oxford: Oxford University Pres. 2000: 286–302.

78. Clayton P.E. Investigation of the poorly growing child. In: Wass JAH and Shalet SM (eds) Endocrinology and Diabetes Oxford: Oxford University Pres. 2002: 1001–100

79. Gianotti L, Lanfranco F, Ramunni J ve ark. GH/IGF I axis in anorexia nervosa. Eat Weight Disord. 2002: 2,94-105.

80. Mendelson CR. Mechanisms of hormone action In: Kelnar CJH. Savage MO, Stirling HF and Saenger P (eds). Growth Disorders, London: Chapman Hall Medical. 1998: 51–88.

81. Reiter EO and Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, and Larsen PR (eds). Williams Textbook of Endoerinology (9th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1998: 1427–1505.

82. Ghrelin: endocrine and non-endocrine actions. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002: 5 (Suppl.15}: 1219–1227.

83. Ghio E, Arvat E, Giordano, et al. Biologic activities of growth hormone secretagogues in humans. Endocrine. 2001:44, 87–93.

84. Nagaya N, Kojima M, Vematsu M, et al. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. Am J Physiol. 2001:280: R 1483–1487.

85. Broglio, F, Goltera C, Arvat E and Chio E: Endocrine and non-endoerine actions of ghrelin, Horm Res. 2003 109–117.

86. Irwin JC, Suen LF, Martina NA ve ark Role of the IGF system in trophoblast invasion and pre-eclampsia. Hum Reprod 1999: 14;90–96.

87. Rosenfeld RG: An endocrinologist's approach to the growth hormone-insülin like growth factor axis. Acta Pediatr Suppl. 1997:423,17–19.

88. Ferry RJ Jr, Cerri RW. and Coken P. Insülin -like growth factors binding proteins: New, fonctions, Hor Res; 1999: 51: 53- 67.

89. Postel- Vinay Mc. Growth hormone binding protein: biological significance, Acta Paediatrica.1996: 85(Suppl 417) 98–101.

90. Clemmons DR. Insuline-like growth factors- 1 and its binding proteins. In: DeGroot LJ and Jameson JL (eds). Endocrinolology (4th ed) vol 1 Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2001: 439-460.

91. Rajon R, Katz L. Nunn S, Solberg P, Beers T and Cohen P. IGFBP proteasesfunetional regulators of cell growth. Prog. Growth Factors Res; 1996: 6: 273–284.

92. Cunningham FG: Hypertensive Disorders in Pregnancy (İn): (Eds) Cunningham Fg, Mac Donald. PC, Gant Nf, et al: Williams Obstetrics 21 th ed. Appleton & Lange. 2001, 567-618.

93. Roberts JM: Pregnancy Related Hypertension (İn):(Eds) Creasy R. K. Resnik R: Maternal- Fetal Medicine 4 th ed. W.B. Saunders, 1999, 833-872. 58

94. Dayıcıoğlu V, Özden S, Oral B: Hellp sendromu (Derleme) Zeynep Kamil Tıp Bülteni. 1997;29-1,71-86.

95. Thomson NF, Thorton S, Clark JF: The effects of placental extracts from normotensive and preeklamptic women on vasoconstriction and oxidative metabolizm; Am. J.Obstet. Gynecol. 2000;183:206-210.

96. Garovıc VD. Hypertension in pregnancy. Diagnosis and treatment; Mayo Clin Proc 2000;75,1071-1076.

97. Gifford RW, August PA, Cunningham G ve ark: Report of the National High Blood Pressure Education Programme Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 183: S1, 2000b

98. Abuelo JG: Validity of dipstick analysis as a method of screening for proteinuria in pregnency. Am j Obstet Gynecol 1992; 176:1654.

99. Kuo VS, Koumantakis G, Gallery ED: Proteinuria and assesment in normal and hypertensive pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992; 167:723.

100. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, et al: Urinary dipstick protein: A poor predictor of absent or severe proteinuria. Am J Obstet Gynecol 1994; 170:137.

101. Slverman BL. Longterm prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. Diabetes 1991;40 (2):121-125

102. Manning FA, Hohler C. İntrauterin growth retardation: diagnosis, prognostication and management based on ultrasound methods. sy.331. In Fleischer AC, Romero R, Manning FA et al (eds): The principles and practical of ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. Appleton and Lange, Norwalk, 1991

103. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customized antenetal growth charts. Lancet. 1992: 339,303.

104. Seeds JW. İmpaired fetal growth: Definition and clinical diagnosis. Obstet Gynecol. 1984:64,303.

105. Eydoux P, Choiset A, Le Porrier N, et al. Chromosomal prenatal diagnosis: study of 936 cases of intrauterine abnormalities after ultrasound assesment. Prenat Diagnos.1989: 9,255.

106. Wilkins-Haug L, Roberts DJ, Morton CC. Confined placental mosaismand intrauterine growth retardation: a case control analyses of placentas at delivery. Am J Obstet Gynecol. 1995;172,44-50

107. Wenstrom KD, Owen J, Boots LR, Dubard MD. Elevated second trimester human chorionic gonadotropinlevels in association with poor pregnancy outcome. A J Obstet Gynecol. 1994: 171,1038.

108. Gonen R, Perez R, David M, et al. The association between unexplained second trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complications. Obstet Gynecol. 1992: 80,83.

109. Houlton MCC, Marivate M, Philpott RH. The prediction of fetal growth retardation in twin pregnancy. Br J Obstet Gyneacol. 1981: 88,264.

110. Julkunen H, Jouhikainen T, Kaaja R, et al. Fetal outcome in lupus pregnancy: a retrospective case control study of 242 pregnancies in 112 patients. Lupus 2:125,1993

111. Hsieh TT, Hung TH, Hsu JJ, Shau VY, Su CW, Hsieh FJ. Prediction of adverse perinatal outcome by maternak serum scereening for Down's Syndrome in an Asian population. Obstet Gynecol 1997;12: 671-83.

112. Spencer K. Second trimester prenatal screening for Down syndrome and the relation ship of maternal serum biochemical markers to pregnancy complications with adverse outcome. Prenat Diag 2000;20: 652-6.

113. Ogle R, Jaunıaux E, Pahal GS, Dell E, Sheldrake A, Rodeck C. Serum screening for Down syndome and adverse pregnancy outcomes: a case controled study. Prenat Diagn 2000;2 0:96-9.

114. Kowalcyzk TD, Cabaniss ML, Cusmano L. Association of low unconjugated esriol in the second trimester and adverse pregnacy outcome. Obstet Gynecol 1998; 91:396- 400.

115. Leporrier N, Herrou M, Morello R, Leeytmarie P. Fetuses with Down's Syndrome detected by prenatal screening are more likely to abort spontaneously than fetuses with Down2s Syndroem not detected by prenatal screening. Br J Obstet Gynecol 2003; 110: 18-21.

116. Mc Lean M, Bisits A, Davies C, Walters W, Hackshaw A, Dewoss K et al. Predicting risk of preterm delivery by second trimester measurment of maternal plasma corticotropin-releasing hormone and alfa –fetoprotein concentrations. Am j Obstet Gynecol 1999; 181:207-15.

117. Hsu CD, Chan DW, Iriye B, Jhonson TRB, Hong SF, Repke JT. Elevated serum human chorionic gonadotropin as evidence of secretary response in severe preeclampsia. An J Obstet Gynecol 1994; 170: 1135-8.

118. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening for trisomy 21 at 10-14 weeks usin foetal nuchal translucency, maternal serum free beta human chorionic gonadotropinand PAPP-A. Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 13: 231-7.

119. Westergard JG, Sinosic MJ, Bugge M, Madsen LT, Teisner B, Grudzinskas JG, et al. Pregnancy associated plasma protein-A in prediction of early pregnancy failure. Am J Obstet Gynecol 1983; 145: 67-69

120. Ruge SA, Pedersen JF, Sorensen S, Lange AP. Can pregnancy associated plasma protein-A predict the outcome of pregnancy in women with threatened abortion and confirmed fetal viability. Acta Obstet Gynecol Scand 1990; 69:589-95.

121. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, Yates JR, Conover ChA. The insulin-like growth fac- tor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 3149-3153.

122. Kniss DA, Shubert PJ, Zimmeremn PD, Landon MB, Gabbe SG. Insulin-like growth factors: their regulation of glucose and aminoacid transport in placental trophoblasts isolated from first trimester chorionic villi. J Reprod Med 1994; 39:249-56.

123. Irwin JC, Suen LF, Martina NA, Mark SP, Giudice LC. Role of the IGF system in trophoblast invasion and preeclampsia. Hum Reprod 1999; 14:90-6.

124. Gagnon A, Wilson RD, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. JOGC:2008; 217:918-932

125. Ong CYT, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free β human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictor of pregnancy complication. Br J Obstet Gynaecol 2000; 107:1265-1270

126. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. Prenat Diagn 2002; 22:778-782

127. Canini S, Prefumo F, Pastirino D. Association between birth weight and first – trimestr free b- human chorıonic gonadotropin and pregnancy- associated plasma protein A. Jan Fertil and Ster 2008;89(1): 174- 178

128. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL. First Trimestr Maternal serum Biochemistry Screening Study Group. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-b, pregnancy-associated plasma protein –A with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. American J Obstet and Gynecol 2004; 191:1452

129. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, et al. First trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotrophin concentrations and

nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (The FASTER Trial). Am J Obstet Gynecol 2004; 1991: 1446-51

130. 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 Apr;87(4):1762-7.

131. 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.

132. Cuckle H, Arbuzova S, Spencer K, et al. Frequency and clinical consequences of extremely high maternal serum PAPP-A levels. Prenat Diagn 2003; 23:385-388.

133. Lieppmann RE, Williams MA, Cheng EY, Resta R, Zingheim R, Hickok DE, et al. An association between elevated levels of human chorionic gonadotropin in the midtrimester and adverse pregnancy outcome. Am J Obstet Gyncol 1983; 168:1852-7

134. Sorensen TK, Williams MA, Zingheim RW, Clement SJ, Hickok DE. Elevated second-trimester human chorionic gonadotrophin and subsequent pregnancy- induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 1993; 169:834-838

135. Wenstrom KD, Owen J, Boots LR, DuBard MB. Elevated second-trimester human choironic gonadotrophin levels in association with poor pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1994; 171:1038-1041

136. Walton DL. Norem CT, Schoen EJ, Ray GT, Colby CJ. Second trimester serum chorionic gonadotrophin concentrations and complications and outcome of pregnancy. N Engl J Med 1999; 341:2033-2038

137. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. (1995) High risk pregnancy. Saunders, Philadelphia, pp. 614-615

138. Spencer K. Second-trimester prenatal screening for down syndrome and the relationship of maternal serum biochemical markers to pregnancy complications with adverse outcome. Prenat Diagn 2000; 20:652-656

139. Raty R, Koskinen P, Alanen A, Irjala K, Matinlauri I, Ekblad U. Prediction of preeclampsia with maternal mid-trimester total renin, inhibin A, AFP and free beta-hCG levels. Prenat Diagn 1999; 19:122-127

140. Mikic TS, Johnson P. Second trimester maternal serum beta-human chorionic gonadotrophin and pregnancy outcome. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106:598- 600

8. ÖZGEÇMİŞ

Gökhan KILIÇ 1985 yılında Çorum' da doğdu. İlk öğrenimini Konya, orta ve lise öğrenimini Ankara'da tamamladı. 2004 yılında girdiği Gülhane Askeri Tıp Fakültesi' nden 2010 yılında mezun oldu. Nisan 2011 - Aralık 2013 yılları arasında KKTC - Gazimagusa' da pratisyen askeri hekim olarak çalıştı. 2014 yılından beri Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği' nde asistan doctor olarak görev yapmaktadır. Bekardır.