

KOMPLİKASYONSUZ GEBELİKLERDE BİRİNCİ TRİMESTER PAPP-A, SERBEST BETA-HCG VE ENSE KALINLIĞININ BEBEK DOĞUM KİLOSU VE BOYU İLE İLİŞKİSİ

Hakan AYTAN, Ahmet Cantuğ ÇALIŞKAN, Fazlı DEMİRTÜRK, Hakan ÇİMŞİR, Özgül BEKAR, Meral Tuğba ACAR

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Jinekoloji ve Obstetrik Anabilim Dalı, Tokat

ÖZET

Amaç: Komplikasyonsuz gebeliklerde serbest beta-human koryonik gonadotropin (β -hCG) ve pregnancy associated plasma protein-A'nın (PAPP-A) nukal şeffaflık (NT) ile birlikte bebek kilosu ve boyu ile olası ilişkisini araştırmak.

Planlama: Birinci trimester anöploidi taraması esnasında ölçülen NT, maternal β -hCG ve PAPP-A, bebek doğum kilosu ve boyu ile ilgili veriler dosyalardan bulundu ve karşılaştırıldı.

Ortam: Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tokat.

Hastalar: Birinci trimester anöploidi taraması ve doğumu klinikte yapılan, gebeliğinde komplikasyon görülmeyen 97 gebe.

Girişim: Anöploidi taraması ve doğum.

Değerlendirme parametreleri: β -hCG, PAPP-A ve NT'nin ülkemize göre standardize edilmiş bebek kilosu ve boyu ile ilişkisi.

Sonuç: PAPP-A'nın ülkemize göre standardize edilmiş bebek doğum kilosu ile pozitif bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur ($r=0.236$, $p=0.02$). Gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) bebeklerde PAPP-A değeri normal kilolu bebeklere oranla anlamlı olarak düşük tespit edilmiş ($p=0.042$, %95 Güven Aralığı: 0.01-0.547), ≤ 0.85 MoM'luk bir PAPP-A değerinin SGA ile doğacak bebekleri tespit etmede %100'lük duyarlılığa fakat düşük özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur. İncelenen parametrelerin hiçbirinin ülkemize göre standardize edilmiş bebek doğum boyu ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür (Z-fetal boy ile sırasıyla β -hCG, PAPP-A ve NT MoM için Pearson korelasyon katsayıları 0.049, 0.058 ve 0.121 ve p değerleri 0.632, 0.575 ve 0.242).

Yorum: Birinci trimester tarama testi esnasında PAPP-A seviyesi düşük bulunan gebeler, gebelikleri boyunca herhangi bir komplikasyon gelişmemesi durumunda bile bebek gelişimi açısından dikkatli takip edilmelidirler.

Anahtar kelimeler: bebek kilosu, beta hCG, birinci trimester tarama, boy, nukal saydamlık, PAPP-A

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2009; Cilt: 6 Sayı: 4 Sayfa: 266- 72

SUMMARY

THE ASSOCIATION OF FIRST TRIMESTER PAPP-A, FREE B-HCG AND NUCHAL TRANSLUCENCY WITH FETAL BIRTH WEIGHT AND LENGTH IN UNCOMPLICATED PREGNANCIES

Objective: To assess the relationship between the first-trimester screening markers [pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), free human chorionic gonadotrophin- β (β -hCG), nuchal translucency (NT)] and fetal birth weight and length in uncomplicated pregnancies.

Design: Data about first-trimester screening markers and fetal birth weight and length were obtained from patient files and assessed.

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Hakan Aytan. Toki Konutları, Y 7 Blok, No: 16, 60100 Tokat.

Tel.: (0356) 212 95 00 - 1030

e-posta: drhakanaytan@yahoo.com

Alındığı tarih: 02.04.2009, revizyon sonrası alınma: 03.06.2009, kabul tarihi: 12.06.2009

Setting: Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Tokat.

Patients: 97 patients who had an uncomplicated pregnancy course , screened and gave birth in the hospital.

Interventions: First trimester aneuploidy screening and birth.

Main Outcome Measures: Any possible relation between $\beta\beta$ -hCG, PAPP-A, NT and birth weight and length that were standardized according to Turkish population.

Results: PAPP-A was positively correlated with the birth weight that was standardized according to Turkish population ($r=0.236$, $p=0.02$). PAPP-A was significantly lower in small for gestational age (SGA) babies when compared with normal weighing babies ($p=0.042$, 95% CI: 0.01-0.547). A PAPP-A cut-off value of ≤ 0.85 was found to have a sensitivity of 100% for detection of SGA babies; however, its specificity was low. No correlation was found between any of the investigated parameters and the fetal length that was standardized according to Turkish population (for Z-fetal length and $\beta\beta$ -hCG, PAPP-A and NT MoM Pearson correlation coefficients were 0.049, 0.058 and 0.121 and p values were 0.632, 0.575 ve 0.242 respectively).

Conclusion: Pregnancies that PAPP-A levels are found to be low during first trimester screening must be closely followed-up even no complication has been developed for risk of SGA babies.

Key words: fetal weight length, first trimester screening, nuchal translucency, PAPP-A, β -hCG

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2009; Vol: 6 Issue: 4 Pages: 266- 72

GİRİŞ

Nokal şeffaflık (NT) ile birlikte maternal serumda ölçülen serbest beta human koriyonik gonadotropin ($\beta\beta$ -hCG) ve pregnancy associated plazma protein A (PAPP-A) birinci trimesterde anöploidi tarama testi olarak kullanılmakta ve Down sendromunu %77 ile %90 (yalancı pozitiflik oranı %3.3-%5.2)⁽¹⁻⁵⁾, trizomi 13, 18, Turner sendromu gibi diğer anöploidi ve triploidileri de %90 (yalancı pozitiflik %1-%9) oranında⁽⁶⁻⁸⁾ tespit edebilmektedir. Her ikisi de temel olarak sinsityotrofoblastlar tarafından salgılanan bu belirteçlerden $\beta\beta$ -hCG'nin fonksiyonu korpus luteumun fonksiyonunun devamını sağlayarak progesteron salınımının devamıdır⁽⁹⁾. İmmünsüpresif etkileri mevcuttur ve fetal testiküler testosteronun salgılanmasını uyarır⁽⁹⁻¹⁰⁾. PAPP-A'nın biyolojik işlevi bilinmemesine rağmen son zamanlarda insulin-benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 4'ü (IGFBP-4) parçalayan bir metaloproteinaz olduğu ve hücre büyümesini regüle ettiği gösterilmiştir^(11,12).

Bu belirteçlerden $\beta\beta$ -hCG'nin gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi için bağımsız bir belirleyici faktör olduğu öne sürülmüştür⁽¹³⁾. Yine PAPP-A'nın düşük seviyelerinin yapılan bazı çalışmalarda artmış düşük doğum ağırlığı veya gestasyonel yaşa göre küçük bebek (SGA)⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, Cornelia Delange sendromu⁽¹⁷⁾, intrauterin gelişme kısıtlılığı⁽¹⁸⁾ ve anöploidi insidansı⁽¹⁹⁾ ile ilişkili olduğu

öne sürülmüştür.

Bu çalışmanın amacı gebeliği boyunca herhangi bir komplikasyon gelişmeyen gebeliklerde $\beta\beta$ -hCG ve PAPP-A'nın NT ile birlikte bebek kilosu ve boyu ile herhangi bir ilişkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde Eylül 2004 ile Mayıs 2007 yılları arasında doğum yapan, 11 ile 14. haftalar arası birinci trimester prenatal taramasını klinikte yaptıran ve gebeliği boyunca hiçbir komplikasyon görülmeyen tekiz gebeliği olan tüm hastalar dahil edilmiştir. Vajinal kanama, bebekte anomali tespit edilen, preterm eylem/doğum, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diabetes, intrauterin gelişme kısıtlılığı görülen ve bilinen bir sistemik hastalığı olan gebeler çalışmaya alınmadı. Kriterlere uygun toplam 97 hastanın bilgilerine dosyadan ulaşıldı.

11-14. haftalar arasında ultrason (Shimadzu 1200, Kyoto, Japonya) ile CRL ve NT ölçümleri yapılan hastalardan aynı gün $\beta\beta$ -hCG ve PAPP-A ölçülmesi için kan alındı. $\beta\beta$ -hCG ve PAPP-A ölçümleri IMMULITE 1000 (BioDPC, A.B.D.) cihazı ile ölçüldü. Bu belirteçlerin konsantrasyonları, gestasyonel yaş ile⁽²⁰⁾ olan ilişki göz önünde bulundurularak, maternal

kilo, etnik köken, diyabet olma durumu ve sigara içme durumuna göre düzeltilerek MoM (medyanın katları) değerlerine dönüştürüldü⁽²¹⁻²³⁾. NT değerleri de MoM değerlerine dönüştürüldü. Bebek kiloları ve boyları ülkemizden yayınlanan bebek doğum kilo ve boy persentilleri kullanılarak Türkiye spesifik Z skorlarına dönüştürüldü. Ülkemizde bebek doğum kilosu ve boylarını sunan son zamanlarda yapılmış sadece 2 yayın mevcuttur^(24,25). Bunların sonuçları benzerdi ve bu nedenle Z skoru hesaplanması için gereken standart sapmaları veren çalışma referans alındı⁽²⁴⁾. Bunun için bebek doğum kilolarından ve boylarından cinsiyete özgü ortalamalar çıkartıldı ve bu değer standart sapmaya bölündü. Böylece 1 veya -1'lik bir Z skoru sırasıyla gözlenen değer beklenenden 1 standart sapma büyük veya küçük oluşu anlamına gelmektedir. -2 standart deviasyonun altındaki bebekler SGA bebek ve kısa bebek olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz SPSS 12.0 (SPSS 12.0, demo, SPSS Inc. Chicago, Illinois) programı kullanılarak yapıldı. Değerlerin normal dağılımı Lillefor düzeltmeli Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılmayan sβ-hCG ve PAPP-A MoM değerlerine log 10 dönüşümü uygulandı ve normal dağılım elde edildi. Korelasyonlar Pearson korelasyon analizi uygulanarak değerlendirildi. Parametrik verilerin karşılaştırması için t testi kullanıldı. Parametrelerin SGA tespiti için özgüllük ve duyarlılığının belirlenmesi için ROC eğrisi çizildi. p< 0.05 değeri anlamlılık seviyesi olarak belirlendi.

SONUÇLAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Hastaların %7.2'si sigara kullanmaktaydı. Bebeklerin %58.8'i erkek, %41.2'si kızdı. Z-doğum ağırlığı ile sβ-hCG ve PAPP-A Log 10 MoM ve NT MoM arasındaki ilişki Şekil 1, 2 ve 3'te gösterilmiştir. Z-doğum ağırlığı ile PAPP-A Log 10 MoM değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon bulunmuştur (r=0.236, p=0.02). Z-fetal boy ile gerek sβ-hCG ve PAPP-A, gerekse NT MoM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (Z-fetal boy ile sırasıyla sβ-hCG, PAPP-A ve NT MoM için Pearson korelasyon katsayıları 0.049, 0.058 ve 0.121 ve p değerleri 0.632, 0.575 ve 0.242 olarak bulunmuştur).

Tablo I: Hastaların demografik özellikleri.

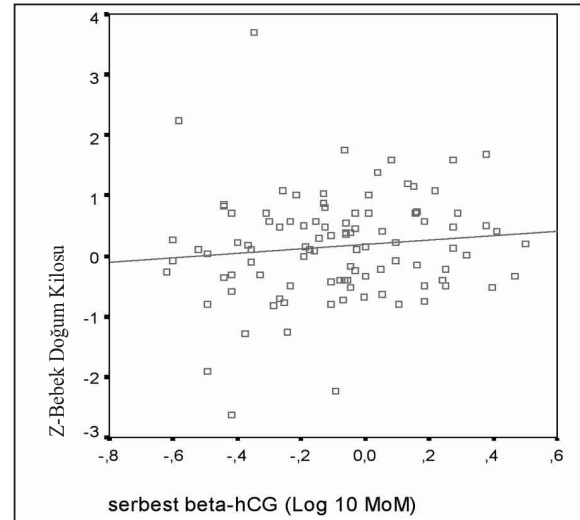
	Ortalama (SD)
Yaş (yıl)	29.23 ± 4.07
Gravida	2.38 ± 1.02
Parite	1.09 ± 0.77
Maternal Kilo (kg)	65.10 ± 10.29
Gestasyonel hafta	12.12 ± 0.70
CRL (mm)	59.34 ± 9.42
NT (MoM)	0.86 ± 0.26
sβ-hCG (Log 10 MoM)	-0.08 ± 0.26
PAPP-A (Log 10 MoM)	-0.01 ± 0.23
Gestasyon süresi (hafta)	38.5 ± 0.29
Fetal kilo (g)	3363.51 ± 390.41
Fetal boy (cm)	49.45 ± 1.72

SD: Standart Deviasyon

sβ-hCG: Serbest beta human koriyonik gonadotropin

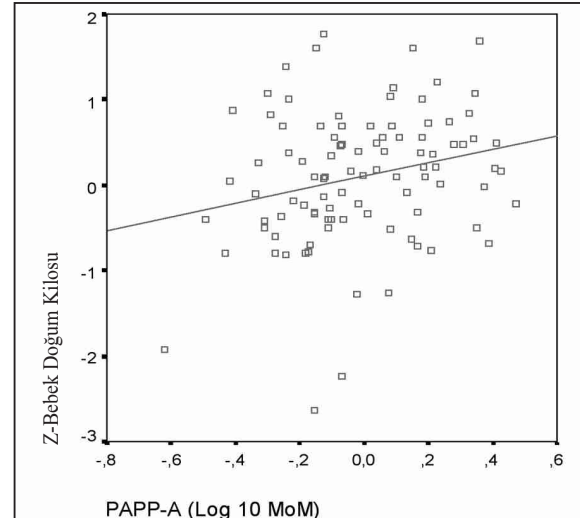
PAPP-A: Pregnancy associated plasma protein A

Şekil 1: Z-Bebek doğum kilosu ile sβhCG arasındaki ilişki.



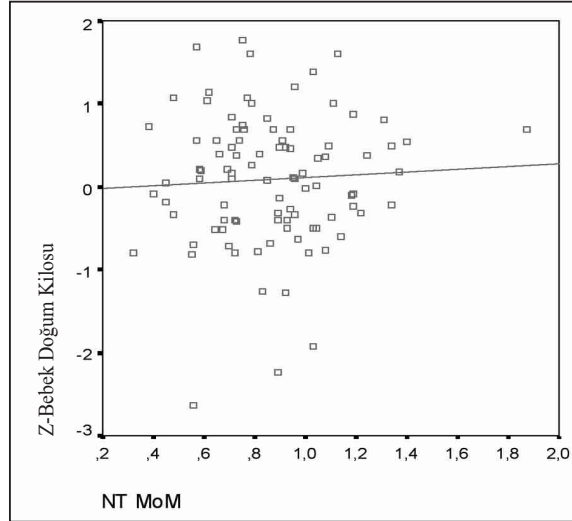
r=0.112, p=0.269; Pearson korelasyon analizi

Şekil 2: Z-Bebek kilosu ile PAPP-A arasındaki ilişki.



r=0.236, p=0.02; Pearson korelasyon analizi

Şekil 3: Z-Bebek doğum kilosu ile NT MoM arasındaki ilişki.



$r=0.054$, $p=0.604$; Pearson korelasyon analizi

SGA ve normal doğum ağırlığı yüzdeliği içinde olan bebekler ile kısa boylu ve normal doğum boy yüzdeliği içinde olan bebeklerin birinci trimester maternal sβ-hCG ve PAPP-A seviyeleri ve NT MoM değerlerinin karşılaştırması Tablo II ve III'te sunulmuştur. SGA olan bebeklerin PAPP-A değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.042$, %95 Güven Aralığı [GA]: 0.01-0.547).

Tablo II: Normal doğum kilosu yüzdeliğine sahip bebekler ile SGA bebeklerin sβ-hCG, PAPP-A ve NT değerlerinin karşılaştırması.

	Normal kilolu n:94	SGA n:3	p	%95 Güven Aralığı	
Sβ-hCG					
(Log 10 MoM)	-0.07 ± 0.26	-0.34 ± 0.21	0.091	-0.04	0.566
PAPP-A					
(Log 10 MoM)	-0.002 ± 0.23	-0.28 ± 0.29	0.042	0.01	0.541
NT MoM	0.86 ± 0.26	0.83 ± 0.24	0.817	-0.27	0.341

SGA: Gestasyon yaşına göre düşük kilolu

NT: Ense saydamlığı

Tablo III: Normal doğum boy yüzdeliğine sahip bebekler ile SGA bebeklerin sβ-hCG, PAPP-A ve NT değerlerinin karşılaştırması.

	Normal kilolu n:94	SGA n:3	p	%95 Güven Aralığı	
Sβ-hCG					
(Log 10 MoM)	-0.08±0.26	-0.18±0.35	0.461	-0.17	0.37
PAPP-A					
(Log 10 MoM)	-0.004±0.26	-0.25±0.22	0.899	-0.25	0.22
NT MoM	0.87±0.26	0.72±0.14	0.271	-0.12	0.36

SGA: Gestasyon yaşına göre düşük kilolu

NT: Ense saydamlığı

SGA tespiti için PAPP-A değerlerinin eşik değeri ROC eğrisi ile tespit edilmeye çalışıldı. Eğri altında

kalan alan 0.759 ± 0.114 (SEM) (%95 GA 0.661-0.840) olarak bulunmuştur. Buna göre PAPP-A değeri ≤ 0.85 MoM sınır alındığında SGA gelişebilecek olan olgular, %100 duyarlılık (%95 GA 30.5-100.0) ve %53.2 özgüllük (%95 GA 42.6- 63.6) ile belirlenebilmekteydi.

TARTIŞMA

Bu çalışmada komplikasyonsuz gebeliklerde birinci trimester tarama testi esnasında bakılan maternal sβ-hCG ve PAPP-A seviyeleri ile NT değerlerinin bebek doğum kilosu ve boyu ile herhangi bir ilişkisinin olup olmadığı araştırılmış, bu belirteçlerden PAPP-A'nın ülkemize göre standardize edilmiş bebek doğum kilosu ile zayıf da olsa (korelasyon katsayısı 0.236) pozitif bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur. SGA bebeklerde PAPP-A değeri anlamlı olarak düşük tespit edilmiş, ≤ 0.85 MoM'luk bir PAPP-A değerinin SGA ile doğacak bebekleri tespit etmede %100'lük duyarlılığa fakat düşük özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur. İncelenen parametrelerin hiçbirinin ülkemize göre standardize edilmiş bebek doğum boyu ile ilişkisinin olmadığı görülmüştür.

PAPP-A gebelik ile ilişkili glikoproteinlerin en büyüğüdür ve eozinofil majör temel proteinin öncü formu ile kompleks yapmış halde dolaşımında bulunur (26,27). Sinsityotrofoblastlar polipeptid üretimlerinin büyük bir kısmını maternal dolaşıma salgıladıklarından dolayı, fetal anöplidiler, Cornelia de Lange sendromu ve intrauterin gelişme kısıtlılığında görülen düşük maternal PAPP-A konsantrasyonlarının olasılıkla defektif sinsityotrofoblast formasyonundan ve fonksiyonundan kaynaklandığı öne sürülmektedir(28). Her ne kadar tam biyolojik fonksiyonu bilinmese de PAPP-A, IGFBP-4'ü ayrıştırarak IGF'yi aktif hale getirdiği ve lokal IGF biyoyararlanımını ve hücre büyümesini düzenlediği bildirilmiştir(11,12). Bu düzenleyici rol bebek doğum kilosu ile ilişkili gibi görünmektedir ve bu çalışmada da diğer çalışmalara benzer olarak SGA bebeklerde PAPP-A değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur(13,16,29).

Endokrin sistem, özellikle de IGF aksını düzenleyerek, fetal büyümede önemli bir rol oynar (30). IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) IGF'ler için sadece taşıyıcı rolü üstlenmez, aynı zamanda IGF'lerin aktivitelerini de düzenlerler(30). IGFBP-4 en küçük

IGFBP olup, lokal IGF'lerin reseptör ile etkileşmesini engelleyerek IGF'nin uyardığı hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir^(30,31). PAPP-A da IGFBP-4 proteaz olduğundan IGF'lerin aktif hale gelmesini ve buna bağlı hücre proliferasyonunu sağlar. Çalışmamızda PAPP-A değerleri SGA bebeklerde anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu bulgular PAPP-A'nın fetal kemik büyümesi ile olan ilişkisinin⁽³²⁾, fetal büyümede IGF aksı içinde yer almasının⁽³³⁾ ve farede fetal gelişim ile ilişkisinin⁽³⁴⁾ gösterilmesi ile de uyumludur.

Son zamanda yapılan ve 1630 gebeyi içeren bir çalışmada doğum kilosu ile PAPP-A arasında pozitif bir ilişki bulunurken, sß-hCG ile doğum kilosu arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir⁽¹³⁾. PAPP-A'nın maternal serum değerleri SGA bebeklerde anlamlı derecede düşük, gestasyonel yaşa göre iri (LGA) bebeklerde yüksek bulunurken, PAPP-A'nın doğum kilosu, SGA ve LGA bebekler için bağımsız bir tahmin edici faktör olduğu öne sürülmüştür. Ülkemizden yapılan bir yayında da maternal kanda PAPP-A değerlerinin fetal kilo ve boy ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir⁽¹⁶⁾. Bu çalışmaya göre PAPP-A değeri <0.55 MoM sınır alındığında SGA gelişebilecek olan olgular, %68.42 duyarlılık ve %65.77 özgüllük ile belirlenebilmekteydi. Bizim çalışmamızda PAPP-A değeri ≤0.85 MoM sınır alındığında duyarlılık %100 iken özgüllük %53.2 olarak bulunmuştur. Fakat belirtilmesi gereken nokta bizim çalışmamızdaki SGA bebeklerin sayısının az olması ROC eğrisinin güvenilirliğini azaltmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada PAPP-A için verilen 0.85 MoM değeri yorumlanırken bu nokta göz önünde bulundurulmalıdır.

İncelenen parametreler ile bebek doğum boyu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Literatürde PAPP-A ile boy arasındaki ilişki çelişkilidir. İlk trimester PAPP-A ile bebek boyu arasında pozitif korelasyon olduğunu öne süren çalışmalar olduğu gibi⁽¹⁶⁾ doğum anında kordon kanında bakılan PAPP-A ile bebek boyu arasında negatif korelasyon olduğu da öne sürülmüştür⁽³⁵⁾. Bu çalışmada gerek direkt ölçülen boy ile (veri gösterilmemiştir) gerekse de ülkemize uyarlanmış z-bebek doğum boy değerleri ile PAPP-A arasında herhangi bir korelasyon bulunamamıştır.

Çalışmada göz önünde bulundurulması gereken bazı limitasyonlar mevcuttur. Bunlardan ilki çalışmanın definitif sonuçlar çıkartmak için uygun tasarıma sahip

olmayan retrospektif bir çalışma olmasıdır. Doğum ağırlığı ile PAPP-A arasındaki korelasyon katsayısının 0.23 olması, bunun da zayıf bir korelasyonu işaret etmesi, kilo ve belki de boy üzerine etki edebilecek diğer faktörlerin de olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmanın retrospektif tasarımı fetal büyümeye etki edebilecek diğer faktörlerin, örneğin maternal ve paternal boyun, çalışmaya dahil edilmesine imkan vermemiştir. Ayrıca sonuçlar değerlendirilirken çalışmamızdaki örneklem büyüklüğünün de sınırlı olması göz önünde tutulmalıdır. Fakat tüm bu limitasyonlara rağmen literatürde çalışmamızla benzer sonuçlar mevcuttur.

Sonuç olarak gebeliği boyunca herhangi bir komplikasyon geçirmemiş gebelerde birinci trimester anöploidi taraması esnasında bakılan maternal serum PAPP-A seviyesi ile bebek doğum kilosu arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Bebeğin doğumdaki boyu ile PAPP-A, sß-hCG ve NT arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Birinci trimester tarama testi esnasında PAPP-A seviyesi düşük bulunan gebelerin, gebelikleri boyunca herhangi bir komplikasyon gelişmemesi durumunda bile bebek gelişimi açısından dikkatli takip edilmeleri gerekli olabilir.

KAYNAKLAR

1. Orlandi F, Damiani G, Hallahan TW, Krantz DA, Macri JN.. First-trimester screening for fetal aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 381- 6.
2. De Biasio P, Siccardi M, Volpe G, Famularo L, Santi F, Canini S.. First-trimester screening for Down Syndrome using nuchal translucency measurement with free [beta]-hCG and PAPP-A between 10 and 13 weeks of pregnancy-the combined test. *Prenat Diagn* 1999; 19: 360- 3.
3. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Metzenbauer M, Hofinger D, Philipp K.. The first trimester 'combined test' for the detection of Down Syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2002; 22: 211- 5.
4. Spencer K.. The influence of smoking on maternal serum PAPP-A and free beta hCG levels in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 1999; 19: 1065- 6.
5. Wapner R, Thom E, Simpson JL, et al, First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. 2003. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 349: 1405- 13.

6. Spencer K, Nicolaides KH. A first-trimester Trisomy 13/Trisomy 18 risk algorithm combining fetal nuchal translucency thickness, maternal serum free β -hCG and PAPP-A. *Prenat Diagn* 2002; 22: 877- 9.
7. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-oriented two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 25: 221- 6.
8. O'Leary P, Breheny N, Dickinson JE, Bower C, Goldblatt J, Hewitt B, et al. First-trimester combined screening for Down Syndrome and other fetal anomalies. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 869- 76.
9. Hershman JM. Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004; 18: 249- 65.
10. Kayisli UA, Selam B, Guzeloglu-Kayisli O, Demir R, Arici A. Human chorionic gonadotropin contributes to maternal immunotolerance and endometrial apoptosis by regulating Fas-Fas ligand system. *J Immunol* 2003; 171: 2305- 13.
11. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96: 3149- 53.
12. Giudice LC, Conover CA, Bale L, Faessen GH, Ilg K, Sun I, et al. Identification and regulation of IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine regulation of IGF-II bioavailability in the placental bed during human implantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2359- 66.
13. Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto CG, Venturini PL, et al. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril.* 2008; 89: 174- 8.
14. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1762- 7.
15. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. First trimester maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency screening (BUN) study group. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1452- 8.
16. Dane B, Afacan İ, Dane C, Seval H, Kıray M, Çetin A. Serum Papp-a Değeri İle Doğum Kilosu Ve Gebelik Komplikasyonlarını Öngörebilir Miyiz? *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2008; 18: 372- 6
17. Aitken DA, Ireland M, Berry E, Crossley JA, Macri JN, Burn J, et al. Second-trimester pregnancy-associated plasma protein A levels are reduced in Cornelia de Lange syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999; 19: 706- 10.
18. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 1762- 7.
19. Spencer K, Aitken DA, Crossley JA, McCaw G, Berry E, Anderson R, et al. First trimester biochemical screening for trisomy 21: the role of free β hCG, a fetoprotein and pregnancy associated plasma protein A. *Ann Clin Biochem.* 1994; 31: 447- 54.
20. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000; 107: 1265- 70.
21. Spencer K, Bindra R, Cacho AM, Nicolaides KH. The impact of correcting for smoking status when screening for chromosomal anomalies using maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency thickness in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2004; 24: 169- 73.
22. Spencer K, Bindra R, Nicolaides KH. Maternal weight correction of maternal serum PAPP-A and free beta-hCG MoM when screening for trisomy 21 in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2003; 23: 851- 5.
23. Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong CY, Nicolaides KH. Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations. *Prenat Diagn.* 2005; 25: 365- 9.
24. Ayçiçek A. Şanlıurfa ilindeki 0-8 yaş çocuklar için boy ve ağırlık referans değerleri *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 234- 8.
25. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1- 14.
26. Bonno M, Oxvig C, Kephart GM, Wagner JM, Kristensen T, Sottrup-Jensen L, et al. Localization of pregnancy-associated plasma protein-A and colocalization of pregnancy-associated plasma protein-A messenger ribonucleic acid and eosinophil granule major basic protein messenger ribonucleic acid in placenta. *Lab. Invest.* 1994; 71: 560- 6.
27. Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Gleich GJ, Sottrup-Jensen

- L. Circulating human pregnancy-associated plasma protein-A is disulphide-bridged to the pro-form of eosinophil major basic protein. *J Biol Chem* 1993; 268: 12243- 6
28. Guibourdenche J, Frenco JL, Pidoux G, Bertin G, Luton D, Muller F, et al. Expression of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) during human villous trophoblast differentiation in vitro. *Placenta* 2003; 24: 532- 9.
29. Leung TY, Sahota DS, Chan LW, Law LW, Fung TY, Leung TN, et al. Prediction of birth weight by fetal crown-rump length and maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31: 10- 4.
30. Mohan S, Baylink DJ. IGF-binding proteins are multifunctional and act via IGF-dependent and -independent mechanisms. *J Endocrinol* 2002; 175: 19- 31.
31. Qin X, Strong DD, Baylink DJ, Mohan S. Structure-function analysis of the human insulin-like growth factor binding protein 4. *J Biol Chem* 1998; 273: 23509- 16.
32. Prefumo F, Canini S, Crovo A, Pastorino D, Venturini PL, De BP. 2006. Correlation between first trimester fetal bone length and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A). *Hum Reprod* 21: 3019- 21.
33. Cowans NJ, Spencer K. First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. *Prenat Diagn* 2007; 27: 264- 71.
34. Bale LK, Conover CA. Disruption of insulin-like growth factor- II imprinting during embryonic development rescues the dwarf phenotype of mice null for pregnancy-associated plasma protein-A. *J Endocrinol* 2005; 186: 325- 31.
35. Senses DA, Coskun A, Kiseli M, Berberoglu M, Kandemir O, Yalvac S, Duran S. Is there a relationship between cord blood pregnancy-associated plasma protein-A and birth weight and length? *Early Hum Dev.* 2007; 83: 479- 82.