

Serbest β -hCG ve PAPP-A'nın Mersin Bölgesi Medyan Değerleri ve Gebelik Komplikasyonları ile İlişkisi

The Median Free β -hCG and PAPP-A Levels in Mersin Area and Their Association with Pregnancy Complications

Nesibe Polat*

Gürkan Yazıcı**

Yalçın Polat***

Ali Ünlü****

- * Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Kahramanmaraş
** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin
*** Yenişehir Devlet Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, Kahramanmaraş
**** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya

ÖZET

Amaç: Birinci trimester tarama belirteçlerinden serbest -hCG ve PAPP-A'nın laboratuvarımıza ait medyan değerlerinin hesaplanması ve gebelik komplikasyonlarıyla ilişkisinin incelenmesi

Gereç ve Yöntem: Rutin gebelik takibi için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran 314 gebenin serum serbest -hCG ve PAPP-A değerleri, nuchal translucency ve crown rump length ölçümleri yapıldı. Prisca 4.0 programı kullanılarak risk hesaplaması yapıldı. Riskli gebelerden koryon villus örnekleme yapıldı ve karyotip analizi için üst merkeze gönderildi.

Bulgular: 314 gebeden 7'sinde Down Sendromu için yüksek risk belirlendi ancak koryon villus örneklemesinde normal karyotip tespit edildi. Serbest -hCG ve PAPP-A düzeylerimizin Prisca 4.0 programı ile karşılaştırılmasında bölgesel medyan farklılıkları tespit edildi. Doğum yapmış 57 gebe intrauterin gelişme geriliği, normal ve preterm olarak üç gruba ayrıldı. İntrauterin gelişme geriliği olan grupta serbest -hCG MoM değerlerinin normal ve preterm gruplara kıyasla anlamlı düzeyde ($p=0.024$) düşük olduğu bulundu. Ancak normal ve preterm gruplar arasında serbest -hCG MoM değerleri açısından fark bulunmadı. PAPP-A sonuçlarında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Birinci trimester tarama testinde programda kullanılanlar yerine her laboratuvarın kendi popülasyonuna ait medyanları kullanmasının daha uygun olacağı düşünüldü. Gebeliğin erken dönemlerinde serbest -hCG değerinden faydalanarak intrauterin gelişme geriliği riski taşıyan gebelerin yakından takibinin sürecin daha az fetal riskle sonlanmasına katkı sağlayabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Sözcükler: Serbest -hCG, PAPP-A, medyan, gebelik komplikasyonları

ABSTRACT

Objective: In this study we aimed to calculate the median levels of free β -hCG and PAPP-A levels of pregnant women in our area and to search the relationship between the pregnancy complications and these medians.

Material and Methods: The serum free β -hCG and PAPP-A levels, nuchal translucency and crown rump lengths were measured in 314 pregnant women who applied for routine pregnancy monitoring. The risk was calculated using the Prisca 4.0 software. The chorion villus sampling of the pregnant with high risk was performed and sent for karyotype analysis.

Results: High risks of Down syndrome were determined in 7 of the 314 pregnant but their chorion villus sampling was normal. Differences in median levels of free β -hCG and PAPP-A between ours and Prisca 4.0 program's were determined. 57 pregnant who gave birth were divided in three groups; intrauterin growth retardation, preterm and normal. Pregnants with intrauterin growth retardation had significantly lower free β -hCG MoM levels compared with the other two groups ($p=0.024$). But there was no statistically significant difference between preterm and normal groups regarding to free β -hCG MoM levels. We also did not determine significant differences in PAPP-A results between groups.

Conclusions: In the first trimester screening test we think using medians which are for their own population are most suitable than using the medians of which are use in the software. The usage of free β -hCG levels in early stages of pregnancy may be helpful in monitoring the pregnant with the risk of intrauterin growth retardation.

Key Words: Free β -hCG, PAPP-A, median, pregnancy complications

GİRİŞ

Prenatal tanı ve tarama ile ilgili çalışmalar gebeliklerin %95'inin sağlıklı bebek doğumuyla sonuçlandığını göstermiştir. Ancak anne ve baba adayları için bu heyecanlı bekleme süresi prenatal tanı çalışmalarını hızlı gelişen ve ilgi gören bir alan haline getirmiştir. Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde çevresel etkenlerden kaynaklanan hastalıkların önemli ölçüde azalması, mortalite ve morbidite nedeni olan genetik nedenli hastalıkların payının artmasına neden olmuştur. Genetik hastalıklar genellikle ciddi seyreden, tedavileri halen mümkün olmayan veya çok sınırlı olan hastalıklardır. Bu hastalıkların bir kısmı ciddi bedensel ve zihinsel özüllere yol açtığından, kişiler, aileler ve tüm toplum için önemli sosyal ve ekonomik sorunlar getirmektedir. Ülkemizde akraba evliliğine sık rastlanması, bazı genetik hastalıkların görülme sıklığının yüksek olmasına neden olmaktadır. Bu açılarından en etkin korunma yöntemi ailelere genetik danışma ve gerekli durumlarda prenatal tanı hizmeti verilmesidir (1).

Prenatal tanıda hedef, doğacak çocuğun veya fetusun herhangi bir problemi olup olmadığının gebeliğin mümkün olduğunca en erken evresinde belirlenmesi ve tanı konulmasıdır (2).

Tarama testi ile risk değerlendirmesinin sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için analizlerin

güvenilir bir şekilde uygulanmasına ek olarak, hesaplamada kullanılan medyan değerlerin topluma ve testin uygulandığı laboratuvar koşullarına göre doğru bir şekilde belirlenmiş olması da gerekir. Diğer birçok biyokimyasal parametrelerde olduğu gibi bu testlerin analizi ve sonuçlarının yorumlanması sırasında da; ırk, bölge, yaş, sigara kullanımı gibi faktörlerin göz önünde bulundurulması o bölgede yaşayan toplumun taşıdığı riskin daha doğru bir şekilde belirlenebilmesi için son derece önem taşır (3,4).

Bu çalışmanın amacı; son yıllarda rutin değerlendirmede birinci trimester tarama testi kullanım sıklığının artması nedeniyle, yöntemin anomali saptayabilme oranlarının ve test performansının değerlendirilmesine ilave olarak tarama testinde yer alan ve daha önce bölgemizde belirlenmemiş serum serbest β -hCG ve PAPP-A medyanlarının laboratuvarımızdaki referans değerlerinin saptanması ve gebelik komplikasyonları ile ilişkilerinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ağustos 2003-Eylül 2004 tarihleri arasında rutin gebelik takibi için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran 314 gebe çalışmaya dahil edildi. Rutin ilk trimester taramaları

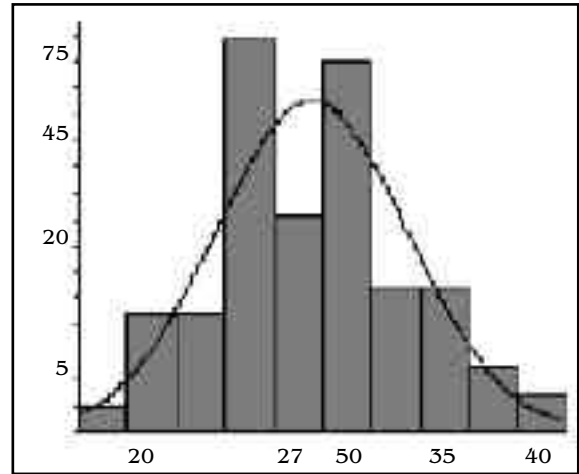
için Biyokimya laboratuvarına başvuran gebelerin serum serbest β -hCG ve PAPP-A değerleri ölçüldü. Gebelik haftasının belirlenmesinde esas kriter olarak serum örneğinin alındığı tarihte yapılan ultrasonografik Crown Rump Length (CRL) ölçümü alındı. Normal rapor edilen veriler kullanılarak 11-13 haftalarda her haftanın serbest β -hCG ve PAPP-A medyanları hesaplandı. Hastanemizde doğum yapan 57 gebe ayrıca doğum ağırlığı ve komplikasyon görülme olasılığı yönünden değerlendirmeye alındı. Serum β -hCG ve PAPP-A ölçümü Immulite One (BioDPC, Los Angeles) cihazında solid faz, kemiluminesans immunometrik sandwich yöntemi ile yapıldı. Nukhal translusensi (NT) ve CRL ölçümü Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğinde General Electric Logic 500 Pro Transabdominal prob C 358 5 mHz ultrason cihazıyla yapıldı. Risk hesaplanması paket tarama programı PRISCA 4.0 (5) ile yapıldı.

İstatistik analizde SPSS 9.05 paket program kullanıldı. Verilere ait medyan, minimum, maksimum değerler tanımlayıcı istatistik yöntemle hesaplandı. Serbest β -hCG ve PAPP-A MoM değerleri bakımından komplikasyonların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis, farklı olan grupların belirlenmesinde ise Dunn testi kullanıldı.

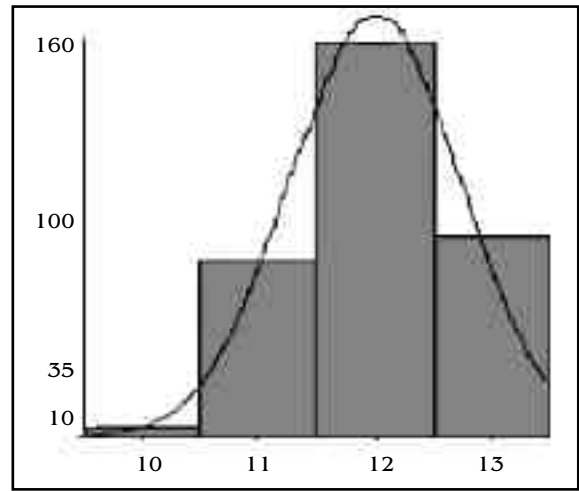
BULGULAR

Rutin birinci trimester taramaları için biyokimya laboratuvarına başvuran 314 gebenin yaşları 17-41 arasında (28.34 ± 4.96 ortalama \pm SD) değişirken (Şekil 1) kilolarının 41-110 kg arasında (61 ± 9.9 ortalama \pm SD) olduğu belirlendi. Gebelik haftası dağılımı da Şekil 2'de gösterilmektedir.

Birinci trimester tarama testi sonuçları normal rapor edilen 303 gebenin serum serbest



Şekil 1. Yaş Dağılım Grafiği.



Şekil 2. Gebelik haftası dağılım grafiği.

β -hCG ve PAPP-A değerleri kullanılarak laboratuvar popülasyonumuza ait medyanlar hesaplandı (Tablo 1). 10. haftada başvuran hasta sayısı düşük ($n=4$) olduğundan medyanı hesaplanmadı. Medyan hesaplanmasında yüksek risk tespit edilen vakalar ($n=7$) değerlendirme dışı bırakıldı.

Tarama testi için programda kullanılan medyan değerlerle kıyaslandığında, serbest β -hCG

Tablo 1. Haftalara Göre serbest β -hCG ve PAPP-A Medyanları ve Referans Değerlerle % Farklar.

Hafta	n	Serbest β -hCG (mIU/ml)			PAPP-A (ng/ml)		
		Medyan	Prisca Medyan	% Fark	Medyan	Prisca Medyan	% Fark
11	69	29.8	31.37	- 5.3	2.2	2.29	- 4.3
12	155	32.7	29.33	+ 5.4	3.0	3.0	0
13	79	25.4	23.36	+ 8.0	5.1	5.38	- 5.5

için 12. haftada %5.4 ve 13. haftada %8 oranında artış gözlenirken, 11. haftada %5.3 azalma belirlendi. Ek olarak PAPP-A değerleri için ölçümlerimizde 11. haftada %4.3, 13. haftada ise %5.5 azalma gözlemlendi. 12. haftada referans değerlere kıyasla elde ettiğimiz PAPP-A değerleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Çalışmaya alınan 314 gebenin 7'sinde birinci trimester tarama test sonucu riskli bulundu. Risk tespit edilen 7 gebede yapılan koryon villus örneklemesinin (CVS) normal karyotip analizi ile sonuçlandırıldığı belirlendi. Hastanemizde sonlandırılan 57 gebeliğin 49'u normal doğumla sonuçlanırken, 3 adet preterm eylem ve 5 adet intrauterin gelişme geriliği (IUGR) olan bebek doğumu gerçekleştirildi.

Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda serbest -hCG MoM değerlerinin normal ve preterm gruplarına kıyasla IUGR'li gebelikte anlamlı düzeyde düşük ($p=0.024$) olduğu bulunurken, normal ve preterm grupları arasında serbest -hCG MoM değerleri açısından anlamlı bir fark belirlenmedi (Tablo 2). PAPP-A sonuçları değerlendirildiğinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 2. Normal, Preterm ve IUGR'li Grubun serbest -hCG ve PAPP-A MoM Değerleri.

Gruplar	S -hCG MoM Ort ± SS	PAPP-A MoM Ort ± SS
Normal	1.42 ± 0.83	1.33 ± 0.59
Preterm	1.58 ± 0.68	1.17 ± 0.42
IUGR	0.71 ± 0.17*	1.65 ± 1.25

*: $p=0.024$ (normal ve preterm gruplara göre)

TARTIŞMA

1980'li yılların ikinci yarısından itibaren kullanılmakta olan üçlü tarama testi günümüzde de yaygın olarak kullanılan prenatal tanı testi olma özelliğini halen korumakla birlikte, 1990'lı yılların başında kullanılmaya başlanan birinci trimester Down sendromu taraması da özellikle Avrupa ülkelerinde gün

geçtikçe daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Günümüzde halen serbest -hCG ve PAPP-A birinci trimester, üçlü, ikili ve dördümlü test ikinci trimesterde kullanılan tarama metodlarıdır.

Birinci trimesterdeki yüksek tespit oranı ve gebeler üzerindeki psikolojik etkisi araştırmacıları harekete geçirerek bu yöntemi geliştirmeye yöneltmiştir. 1992'de Spencer ve ark. (7) birinci trimester serbest -hCG değerinin yükseldiğini (medyan MoM 1.33) total hCG düzeyinin değişmediğini, yine aynı yıllarda Nicolaidis ve ark. (6) NT kalınlığının artması ile (medyan MoM 2.02) fetal anöploid riskinin arttığını, Brambati ve ark. (8) da PAPP-A düzeyinin fetal trizomi 21'li gebeliklerde düştüğünü (medyan MoM 0.45) göstermişlerdir. Spencer ve ark. (9) 210 trizomi 21'li örnek üzerinde yaptıkları bir çalışmada 10-14. haftalar arasında bu üç belirtecin kombinasyonunun tespit oranının %5 yanlış pozitiflikle %89'a çıkabileceğini göstermişlerdir. Hem biyokimyasal testlerin hem de ultrasonografinin bir kerelik muayene esnasında yapıldığı kliniklerde (One Stop Clinic for Assessment of Risk; OSCAR) bu yüksek seviyedeki tespit oranını doğrulamıştır (9).

PAPP-A değerlerinin ikinci trimesterde tanısal amaçla kullanılabilirliğine yönelik olarak yapılan çeşitli çalışmalarda, normal ve trizomi 21 taşıyan gebelikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (10). PAPP-A'nın birinci trimesterdeki tanısal değeri açısından elde edilen veriler farklı biyokimyasal belirteçlerin farklı gebelik haftalarında önem taşıyabilecekleri sonucunu ortaya çıkarmaktadır. Gebelik süresi içerisinde serum serbest -hCG değerlerinin ancak 10-18. haftalar arasında stabil MoM'a ulaştığı da bilinmektedir (11). PAPP-A için de klinik değer ancak 8. haftada başlamaktadır. Sonuç olarak PAPP-A ve serbest -hCG'nin beraber ölçülebileceği en uygun zamanın 10-13. haftalar arası olduğu görülmektedir ve bu dönem yaklaşık NT ölçümünün gerçekleştirildiği zamana denk gelmektedir (12). İnsidansı yüksek olması dolayısıyla çalışmalar trizomi 21

üzerine odaklanmışsa da serum PAPP-A düzeylerinin benzer olarak trizomi 13 ve 18'li gebeliklerde de düşük olduğu belirlenmiştir (13). Trizomi 18'li gebeliklerde PAPP-A değeri ikinci trimesterde de düşük düzeylerde kalmaktadır. Ek olarak trizomi 18 için PAPP-A'nın en iyi biyokimyasal belirteç olduğu bildirilmektedir ve %0.1'lik yanlış pozitiflikle, %80 hassasiyette sonuç elde edilebilmektedir (14).

1980'li yıllarda yapılan çalışmalarda düşük PAPP-A düzeylerinin bebeğin yaşama olasılığı ile ilişkisi incelenmiştir (15). Yapılan değerlendirmeler sonucu düşük PAPP-A düzeyleri ultrasound ile muayene yapılamadığı durumlarda fetal kaybı akla getirebilmektedir (16). Buna ek olarak düşük maternal serum PAPP-A değeri ile gebeliğe bağlı hipertansiyon, intrauterin gelişme geriliği, spontan abortus gibi gebelik komplikasyonları arasında ilişki olduğunu gösterilmiştir (17). Ancak klinik duyarlılığı ve özgünlüğü düşük olduğundan gebelik komplikasyonlarının tahmininde kullanışlı bir parametre olamamıştır. Düşük PAPP-A düzeylerine bunların dışında zihinsel ve fiziksel büyümede gecikme, kol ve bacak gelişim anomalileri, farklı bir yüz görünümü ve konjenital kardiyak defektlerle karakterize olan Cornelia de Lange Sendromunda da rastlanmaktadır (18).

İlk trimester belirteçlerinin teşhis oranları Tablo 3'te gösterilmektedir (19).

Tablo 3. Birinci Trimester Belirteçlerinin Down Sendromu Teşhis Oranları.

Parametreler	Down Sendromu Teşhis Oranları
PAPP-A + Serbest -hCG	64.6
PAPP-A + Serbest -hCG + AFP + uE3	70.1
PAPP-A + Serbest -hCG + NT	86.4
PAPP-A + Serbest -hCG+NT + Nazalkemik	97

Prenatal tanı ile ilgili birçok araştırmaya konu olan PAPP-A ve serbest -hCG düzeylerinin birinci trimesterde tanısal açıdan kullanılabilirliğini göstermeyi amaçlayan çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Ancak serum dü-

zeyleri için değişik araştırmacılar tarafından kendi popülasyonlarına ait farklı MoM değerleri bildirilmektedir (19). 1993 yılında Macri ve ark. (20) tarafından Down Sendromlu vakalarda birinci trimester serbest -hCG düzeyi 2.2 MoM olarak bildirirken (20), Macintosh ve ark. bu değeri 2.1 MoM olarak bildirmişlerdir.

Bu çalışmada taramaya alınan birinci trimester gebelerin 11, 12 ve 13. haftalara ait serbest -hCG ve PAPP-A medyan değerleri hesaplandı ve Prisca tarama programı medyan değerleri ile karşılaştırıldı. Serbest -hCG medyan değerleri Prisca programına göre 12. ve 13. haftalarda daha yüksek, 11. haftada daha düşük olarak bulundu. PAPP-A değerleri ise 11 ve 13. haftalarda daha düşük bulunurken, 12. haftada farklılık gözlenmedi.

Son yıllarda araştırmacıların dikkati başka bir noktaya odaklanmış ve birinci trimester PAPP-A ve serbest -hCG düzeyleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkiyi incelemeye yönelik çalışmalar bildirilmiştir. Ong ve ark. (21) belirgin düşük PAPP-A ve serbest -hCG düzeyine sahip gebeliklerin, abortus, düşük doğum ağırlığı, gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve gestasyonel diabet gibi gebelik komplikasyonlarıyla sonuçlandığını göstermişlerdir. Bir çok araştırmacı tarafından, bahsedilen gebelik komplikasyonlarının ilk trimesterdekinin aksine ikinci trimesterde yüksek serum serbest -hCG değerlerine sahip gebelerde meydana geldiği gösterilmiştir. Bunun nedeni birinci trimesterde plental kütlemin düşük olması ve bozuk plental sentezasyon sonucu hormon salgısının yetersiz kalması şeklinde açıklanmaktadır. Yine ikinci trimesterde komplikasyonlu gebeliklerde yüksek serbest -hCG'nin plental hipoperfüzyon nedeniyle hormon sentezinin sitümlasyonu sonucu gerçekleştiği de öne sürülen nedenlerden birisidir (21).

Yaron ve ark. (22) 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada birinci trimester düşük PAPP-A düzeyleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkiyi incelemişler ve proteinürik gebelik ile indüklenen hipertansiyon ile arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin varlığını saptamışlar ancak preterm eylem, oligohidramniyos, abrupsiyo plasenta ile arasında herhangi bir ilişki gösterememişlerdir.

Bizim çalışmamızda da doğum yapmış gebelerde komplikasyon varlığı ile serum PAPP-A ve serbest -hCG değerleri arasında ilişki araştırılmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlara göre serum serbest -hCG değeri düşük olan gebelerde IUGR'li bebek doğurma riskinin artmış olduğunu bulduk. Ancak preterm eylem ve normal doğumlar arasında farklılık gözlemedik. Genel olarak diğer gebelik komplikasyonlarının görülme nedeninin olgu sayısının yetersizliğinden kaynaklanabileceği dolayısıyla gebelik komplikasyonları açısından araştırmanın daha geniş popülasyonda yapılmasının gerekli olduğu kanaatine varıldı.

Wald ve ark. (23) retrospektif olarak yaptıkları meta-analiz çalışmasında tüm Down Sendromlu olguların en az %80'inin tespit edilebilmesi için toplumda yapılan amniyosentez oranları açısından çeşitli tarama yöntemlerini karşılaştırmışlardır. Amniyosentez oranları ikili testte (-hCG + AFP) %20, üçlü testte (-hCG + AFP + östriol) %14.6, dördümlü testte (-hCG + AFP + östriol + inhibin A) %9.9, birinci trimester taramada (serbest -hCG + PAPP-A) %5, integre testte (ilk trimester + ikinci trimester) %1 olarak bildirilmektedir. Her ne kadar integre testle çok daha düşük amniyosentez yapılma ihtimali olsa da bunun pratikte uygulanabilirliği oldukça azdır. Çünkü birinci trimester taramasında riskli olan bir aileyi ikinci trimestere kadar bekletmek aile için başlıbaşına psikolojik bir travmadır.

Yapılan testin bir tarama testi olduğu hiçbir zaman unutulmamalı ve verilecek genetik danışmanlık hizmeti bu doğrultuda planlanmalıdır. Birinci trimester tarama testi ile nöral tüp kusurları yönünden bir bilgi elde edilememesi nedeniyle, ikinci trimesterde AFP düzeyinin ölçülmesi de gelişmiş ultrasonografi cihazlarıyla taramanın mümkün olmadığı kliniklerde ihmal edilmemesi zorunlu olan bir durumdur.

KAYNAKLAR

1. Beksaç MS, Prenatal Tanı, Fetal Tıp, Ankara. Medical Network & Nobel, 1996: 1-75.
2. Hassa H. Gentam Bülteni, Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Eskişehir 1987: 69.
3. Peter AB, Jonathan M, Colins C. Medians for second trimester maternal serum a-fetoprotein, human chorionic gonadotropin and unconjugated estriol; differences between races or ethnic groups. Clin Chem 1997; 43: 333-337.
4. Canick JA, Panizza DA, Palomaki GE. Prenatal screening for Down syndrome using AFP, uE3 and hCG: Effect of maternal race, insulin-dependent diabetes and twin pregnancy. Am J Human Genet 1990; 47: A 270.
5. PRISCA 4.0; Prenatal Risk Calculation (Prenatal Risk Hesaplama Versiyon) 4.0.13.18, Typolog Software, Esinger Str. 69b D-25436 Tornesch, Cristalina Drawing, Siegbert Nachbaur.
6. 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: 867-869.
7. Spencer K, Macri JN, Aitken DA, Connor JM. Free -hCG as a first trimester marker for fetal trisomy. Lancet 1992; 339: 1480.
8. Brambati B, Macintosh MCM, Teisner B, et al. Low maternal serum levels of PAPP-A in the first trimester in association with abnormal fetal karyo type. Br J Obstet Gynaecol 1993; 100: 324-326.
9. Spencer K, Spencer C, Power M, Moakes A, Nicolaides KH. One stop clinic for assesment of risk for fetal anomalies: a report of the first year of prospective screening for chromosomal anomalies in the first trimester. BJOG 2000; 107: 1271-1275
10. Tul N, Spencer K, Noble P, Chan C, Nicolaides K. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal transluceny and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. Prenat Diagn 1999; 19: 1035-1042.
11. Spencer K, Liao AW, Skentou H, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for triploidy by fetal nuchal transluceny and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. Prenat Diagn 2000; 20: 495-499.
12. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, materna serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy -associated plasma protein-A. Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 13: 231-237.
13. Spencer K, Crossley JA, Gren K, Worthington DJ, Brownbill K, Aitken DA. Second trimester levels of

- pregnancy associated plasma protein-A in cases of trisomy 18. *Prenat Diagn* 1999; 19: 1127-1234.
14. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aietken 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: 1762-1767.
 15. Aietken DA, Ireland M, Berry E, Crossley JA, Macri JN, Bum J et al. Second-trimester pregnancy associated plasma protein-A levels are reduced in Cornelia de Lange syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999; 19: 706-710.
 16. Christiansen M, Norgaard-Pedersen B. Maternal serum screening for Down syndrome in the first trimester using Schwangerschaftsprotein 1, PAPP-A/proMBP complex and the proform of eosinophil major basic protein as markers. In: Grudzinskas JG, Ward RHT, editors. *Screening for Down syndrome in the first trimester*. London: RCOG Pres; 1997: 148-182.
 17. Qin QP, Nguyen TH, Christiansen M, Larsen SO, Norgaard-Pedersen B. Time resolved immunofluoremetric assay of pregnancy-associated plasma protein A in maternal serum screening for Down's syndrome in first trimester of pregnancy. *Clin Chim Acta* 1996; 254: 113-129.
 18. Krantz DA, Larsen JW, Buchanan PD, Macri JN. First trimester Down syndrome screening free beta-human chorionic gonadotrophin and pregnancy-associated plasma protein A. *Am J Obst Gynecol* 1996; 174: 612-616.
 19. Cuckle HS, Van Lith JM. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1999; 19: 505-512.
 20. Macri JN, Spencer K, Aitken D et al. First trimester free beta-hCG screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1993; 13: 557-562.
 21. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaidis KH. First trimester maternal serum free beta-hCG and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000; 107: 1265-1270.
 22. Yaron Y, Heiftz Sigal, 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.
 23. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for down syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999; 341: 461-467.
-
- Yazışma adresi:**
Dr. Nesibe Polat
Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Uzmanı, Kahramanmaraş I. Biyokimya Laboratuvarı, İzmir
Tel : 0.344 215 48 00 / 1052
GSM: 0.505 678 87 87
e-mail:nesibepolat@yahoo.com
-