

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KOORDİNATÖRÜ VE 4. DAHİLİYE ŞEFİ
Doç. Dr. MUSTAFA YENİGÜN

İKİLİ TESTİN BİLEŞENİ OLARAK İLK
TRİMESTERDE BAKILAN, PAPP-A DEĞERİ İLE
GEBELİK PROGNOZU BELİRLENEBİLİR Mİ ?

Dr. İLYAS AFACAN
AİLE HEKİMLİĞİ UZMANLIK TEZİ
İSTANBUL-2008

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KOORDİNATÖRÜ VE 4. DAHİLİYE ŞEFİ
Doç. Dr. MUSTAFA YENİGÜN

İKİLİ TESTİN BİLEŞENİ OLARAK İLK
TRİMESTERDE BAKILAN, PAPP-A DEĞERİ İLE
GEBELİK PROGNOZU BELİRLENEBİLİR Mİ ?

Dr. İLYAS AFACAN
AİLE HEKİMLİĞİ UZMANLIK TEZİ
TEZ DANIŞMANI: Op. Dr. PAKİZE BANU DANE
(KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM UZMANI)
İSTANBUL-2008

TEŞEKKÜR

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki Aile Hekimliği uzmanlık eğitimim süresince;

Katkı ve desteklerinden dolayı değerli başhekimimiz Op. Dr. Haldun Ertürk'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Aile hekimliği koordinatörümüz 4. Dahiliye Klinik Şefi Doç. Dr. Mustafa Yenigün'e eğitimime katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yaralandığım değerli hocalarım; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinik Şefi Prof. Dr. Murat Elevli'ye, 2.Genel Cerahi Klinik Şefi Doç. Dr. Sefa Tüzün'e, Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinik Şefi OP. Dr. Ahmet Çetin'e, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi H1 Klinik şefi Uz. Dr Nihat Alpay'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmalarım süresince ilgi ve yardımlarını esirgemeyen tezimin her aşamasında beni yönlendiren ve destekleyen tez danışmanım Op. Dr. Pakize Banu Dane'ye içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi tecrübeleri ile her zaman desteklerini gördüğüm tüm şef muavinlerine, baş asistanlara ve uzmanlara teşekkür ederim.

Tez çalışmam da yardımlarını esirgemeyen Uz. Dr. Zuhale Aydan Sağlam'a, Uz. Dr. Hatice Seval'e ve Dr. Hülya Özdemir'e, Eğitimim süresince birlikte uyum içinde çalıştığımız asistan arkadaşlarım ve tüm sağlık personeline,

Hayatım boyunca desteklerini üzerimden eksik etmeyen, yaşadığım sürece sevgi ve minnetle anacağım aileme, teşekkür ederim.

Dr. İlyas Afacan

İÇİNDEKİLER

1.Giriş ve amaç	1
2.Genel bilgiler	3
2.1.1. Down sendromu	3
2.2.1 Serbest beta HCG (f β -hCG)	4
2.3.1. Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A)	5
2.3.2. PAPP-A geni	5
2.3.3. PAPP-A bölümlerinin yapısı ve fonksiyonları	6
2.3.4 Proteaz olarak PAPP-A	7
2.3.5 İnvitro PAPP-A regülasyonu	8
2.3.6.İnvivo PAPP-A yapımının regülasyonu	9
2.3.7. PAPP-A geni bloke fareler	9
2.3.8. PAPP-A nın klinik kullanımı	11
2.3.9. İnvitro PAPP-A stabilitesi	11
2.4.1. İlk trimestir ultrasonografisi	12
2.5.1 İnter uterin büyüme	19
2.5.1.a.İntrauterin Büyüme Etkileyen Faktörler	19
I. Genetik Faktörler	19
I. Hormonlar ve büyüme faktörleri	19
III. Uterus içi ortam faktörleri	21
2.5.2 Büyüme faktörleri	21
I. Büyüme hormonu	21
II. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (GHRH)	22
III. Ghrelin (GHS)	23
IV. İnsüline benzer büyüme faktörleri (IGF'ler)	23
V. IGF Reseptörleri (IGF-R)	25
VI. İnsüline Benzer Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler (IGFBP'ler)	26
VII. IGFBP Proteazlar	28
VIII. IGFBP Benzeri proteinler (IGFBP-rP' ler)	28
2.6.1 Gebelik komplikasyonları	29
I. Gestasyonel hipertansiyon	29
II. Preeklampsi ve eklampsi	29
III. Gestasyonel diabetes mellitus	30
IV. İnteruterin gelişme geriliği	30
1.Fetoplazental nedenler	31
a. İnteruterin fetal enfeksiyonlar	31
b.Kromozomal anormallikler	32
c.Plazental anormallikler	32
2.Maternal nedenler:	33
V. Abortus	34
VI. Erken doğum eylemi	34
VII. Ölü doğum	34
3. Materyal ve metod	35
4. Bulgular	37
5.Tartışma	43
6.Sonuç	47
7.1.Özet	48
7.2.Abstract	49
8.Kaynaklar	50
Haseki EAH Perinatoloji polikliniği Prisca ikili test istek formu	63

Kısaltmalar

AFP	Alfa feto protein
AKS	Akut koroner sendrom
AUC	Eğri altında kalan alan
AY	Anne Yaşı
BMPs	Bone (kemik) morfometric proteinler
cAMP	Siklik adenzin mono fosfat
CCP	Komplement kontrol protein
CI	Confidence interval; Güven aralığı
CRL	Crown-rump length Baş-popo mesafesi
CVS	Koriyon villus örneklemesi
EKO	Ekokardiografi
FSH	Folükül stimulan hormon
GH	Büyüme hormonu
GHRH	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
GHS	Ghrelin
hCG	Human chorionic gonadotropin
IGF	İnsulin-benzer büyüme faktörü
IGFBP	IGF-bağlayıcı protein
IGFBP-rP'	IGFBP Benzeri proteinler
IGF-R	IGF Reseptörü
IL	İnterlökin
KO	knock-out Bloke
LGA	Lagre for gestational age, gestasyonel yaşa göre büyük
LH	Lüteinizan hormon
LNR	Lin12-notch repeat
MBP	Major basic protein;
MoM	Multiple of Median- Ortancanın katları
NT	Nuchal translucency Ense saydamlılığı
NK	Nazal kemik
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein A
PTH	Parathormonun
ROC	Receiver operating characteristics (alıcı işletim karakteristiği)
SGA	small for gestational age, gestasyonel yaşa göre küçük
SHBG	Seks hormonu bağlayan globülin
TGF	Transfoming büyüme faktör
TNF	Tümör nekrotizan faktör
TSH	Troid stimunal hormon
uE3	Ankonjuge estriol

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Haseki Eğitim Araştırma Hastanesinde Down sendromu taraması ikili test ile 11–13⁺⁶ gebelik haftasında yapılmaktadır. Gebeler önce nukal translusensi (NT) ölçümü ve majör fetal anomali taraması için yüksek çözünürlüklü ultrason marifeti ile muayene edilmekte, eğer gebelik tekiz ve ölçülen NT 4 milimetreden küçük ise matbu bir form doldurularak aynı gün anne kanı; Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) ve serbest β human koryonik gonadotropin (β -hCG) tetkiki için alınmaktadır.

1974 yılında gebe kanında yüksek konsantrasyonda tespit edilen dört proteinden biri olan PAPP-A'nın biyolojik fonksiyonu bilinmemesine rağmen 1992'de Wald, ilk trimesterde PAPP-A'nın Down sendromlu gebeliklerde normalden düşük olduğunu ileri sürmesiyle çalışmalar başladı. 1990'lı yılların ikinci yarısından itibaren ikili testin bir parçası olarak rutin tıbbi uygulamalarda Down sendromu taramasında kullanılmaya başlandı. 1999 yılında insan fibroblast kültür ortamından izole edilen IGF ye bağımlı IGFBP-4 proteazının PAPP-A olduğu bildirildi.

İki binli yıllarda PAPP-A'nın büyüme ve gelişme için kritik rol oynadığı, lokal IGF konsantrasyonunu regüle ederek pek çok fizyolojik ve fizyopatolojik süreçte işe karıştığı anlaşıldı.

Son yıllarda ilk trimesterde bakılan PAPP-A değeri ile doğum kilosunun arasında korelasyon bulunduğu yönünde yayınlar mevcuttur.

Bu çalışmada biz ilk trimesterde bakılan PAPP-A değeri ile doğum kilosu arasında bir ilişki olup olmadığını, var ise bu ilişkinin bize SGA (small for gestational age) tanısı ile doğacak bebekleri tespit etmede ne kadar yardımcı olacağını ve PAPP-A değeri ile gebelik komplikasyonlarının öngörülebilirliğini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.1. DOWN SENDROMU

Down sendromu 21 numaralı kromozomun trizomik olması sonucu oluşur. Bu hastalığın fenotipik bulgular ilk defa John Langdon Down tarafından 1866'da tanımlandı¹. Longdon Down kendi adı ile anılan, trizomi 21'li bireyleri derilerindeki elastisite yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan; ciltlerinin vücutları için çok geniş, burunlarının küçük, yüzlerinin ise düz olarak görüldüğünü 'Observation on ethnic classification of idiots' adlı makalesinde tarif etti.¹

Down sendromu spontan düşüklüklerin %66-80'ini, mental retarde hastaların %15'ini oluşturur. Vakaların %85'i 1 yaşına kadar ulaşabilirler ve yaşayan Down sendromlu vakaların hayatta kalabilenleri arasında 50 yaşına ulaşanlar %50'dir. Mortaliteye neden olan sebeplerin başında konjenital kalp hastalıkları, solunum yolu enfeksiyonları ve malignansiler gelir². Ölümlerin %10'u lösemi ve diğer malignansilerdendir. Down sendromu 700 doğumda 1 görülmekle birlikte özellikle anne yaşı arttıkça görülme sıklığı artmaktadır²⁻⁶. Trizomik sendromların ortak özelliği mayotik non-disjunctiondur, non-disjunctiondan yaş, radyasyon ve viral ajanlar sorumlu tutulmaktadır. Son yıllarda

Trizomi-21 için radyasyon ve viral ajanların bir risk faktörü olabilecekleri belirtilmektedir^{2,3}.

Anne yaşı ilerledikçe Down sendromlu bebek doğurma riskinin artmakta olduğu görülür, ancak toplumda dağılım bunun tersidir²⁻⁴. Tüm Down sendromlu çocukların ortalama 1/3'ünde annelerin doğum yapma yaşları 35 ve üzerindedir. Yani 35 yaş üzerindeki gebelere genetik tanı testleri uygulanırsa doğacak tüm Down sendromlu çocukların sadece 1/3'ünü saptayabilecek, 2/3'ünü belirleyemeyecektik. Bunun tek nedeni kadınların büyük bir kısmının genç yaşlarda çocuk sahibi olmalarıdır^{3,4}.

2.2.1 SERBEST BETA hCG (f β -hCG)

Karbonhidrat yan zincirleri taşıyan bir glikoprotein hormondur. Plasenta tarafından bu protein glikozillenerek yarı ömrü uzamaktadır. hCG'nin alfa ve beta subünitleri bulunmaktadır. Alfa subüniti FSH, LH ve TSH'nın alfa subünitleriyle aynıdır⁷. β -hCG sitotrofoblastlardan salgılanmaktadır ve %1'den azı serbest formda bulunmaktadır⁸.

β hCG'nin gebelikte bilinen en önemli fonksiyonu luteo-plasental shift olana kadar korpus luteumun fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için gerekli hormonal uyarıyı sağlamasıdır⁷. 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 bilinmemektedir.

Down sendromlu etkilenmiş gebeliklerde, 1. ve 2. trimesterde serbest β -hCG seviyesi kromozomal olarak normal fetüs taşıyan gebeliklere oranla yüksektir^{7,8}.

2.3.1. Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A)

Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) 1974 yılında gebe kadınlarının kanında yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve plasenta kaynaklı olduğu düşünülen dört proteinden biri olarak izole edildi⁹. Biyolojik fonksiyonu 25 yıl bilinmemesine rağmen kendisine hamilelerde Down sendromu taramasında kullanım alanı buldu¹⁰. 1990 lı yıllarda pek çok laboratuvar çeşitli hücre kültürlerinde İnsulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4) karşı proteaz kabiliyeti olan bir protein bildirdi.¹¹⁻¹³ Bu proteaz IGFBP-4 bölmek için İnsulin-like growth factor I veya II (IGF) gereksinim duymaktaydı. Lawrence ve ark 1999 da IGF ye bağımlı IGFBP-4 proteazını insan fibroblast kültür ortamından izole edildiği ve PAPP-A olarak tanımlandığı bildirildi¹⁴. Daha sonraları, PAPP-A nın damar düz kasından, yumurtalıkta granülosa hücrelerinden, plasentada trofoblastlardan ve pek çok hücre tarafından sentezlenebildiği, yani yalnızca gebelikle ilişkili olmadığı anlaşıldı.¹⁴⁻¹⁸ İn vitro ve PAPP-A geni bloke fare çalışmaları IGFBP proteazının lokal IGF konsantrasyonunu ayarlama da önemli rolü olduğunu ima etmektedir.¹⁹

2.3.2. PAPP-A geni

İnsanda PAPP-A geni 9q33.1 geninde lokalizedir. Farede 4. Kromozomdadır.²¹ İnsanda PAPP-A geni 200 kb DNA içerir. DNA 72 ile 1063 arasında nükleotid içeren 22 exon ile 705 nükleotid ile 32.5 kb DNA içeren 21 introndan oluşmaktadır. İlk sentezlenen PAPP-A 1626 amino asitten oluşmaktadır. Matür PAPP-A ise 1546 amino asitten oluşmaktadır. İlk sentezlenen proteinden 22 amino asitlik putative sinyal ve 58 amino asitlik pro-protein ayrılır.²³⁻²⁵ pro-protein için herhangi bir fonksiyon tanımlanmamıştır. Ne PAPP-A nın kıvrılması nede salgılanması ile ilgili gözükmemektedir.²⁶

PAPP-A'nın amino asit dizilimi dikkat çekici bir şekilde memelilerde benzerdir. İnsan PAPP-A'sı fare veya sıçanın ki ile amino asit benzerliği % 91'e yaklaşmaktadır.²⁷ Diğer memelilerle mukayese edildiğinde PAPP-A kodlayan genin pek az bölümünde değişim mevcuttur.²⁸ Fugu rubripes ve Tetraodon nigroviridis cinsi memeli olmayan omurgalı balıklarda bu benzerlik oranı % 60 ve %50 dir. Drosophila melanogaster veya Caenorhabditis elegans gibi omurgasızlarda ise PAPP-A geni tespit edilememiştir.

2.3.3. PAPP-A bölümlerinin yapısı ve fonksiyonları

PAPP-A proteini 5 majör bölgeden oluşur. N terminal bölge, ilk 243 rezidüyü kapsar ve laminin alfa zincirinde 5 adet bulunan modüle benzeyen yapı içerdiğinden "Laminin G-like" bölge diye adlandırılır.²⁹ Bu bölge neurexin, seks hormonu bağlayan globülin (SHBG), pentraxinler ve sialidaslar da bulunur.³⁰ LG proteinleri kendi aralarında çok az benzer amino asit dizisi içerir fakat 14 döngü yapmış 2 beta tabakasının oluşturduğu LG katlantısı sayesinde tanınırlar. Dışa doğru çıkıntı yapan loplari sayesinde bu bölge protein, steroid ve glikan yapısında pek çok ligant bağlar. LG modül muhtemelen PAPP-A stabilize eder ve PAPP-A'nın aktivitesi için gereklidir.²⁵ Daha sonraki majör bölge "metzincin proteolitic" diye adlandırılır ve PAPP-A'nın IGFBP bölmesinden sorumludur. Metzincinler 4 ayrı subgruba bölünürler fakat PAPP-A buların hiçbirine uymadığında Pappalysins diye adlandırılan 5. Subgrup tanımlanmıştır.³¹⁻³³ Bu gurupta IGFBP-5 proteazı PAPP-A2 de bulunur³⁴ ve PAPP-A ile % 45 amino asit benzerliği mevcuttur. PAPP-A pappalysin-1, PAPP-A2 pappalysin-2 de denmektedir. Ulilysin de bu grubun üyesidir ve 3 boyutlu yapısı yeni tanımlanmıştır.^{35,36} Ve bu üç boyutlu yapı PAPP-A daha iyi anlamamıza yardım edecektir. Üçüncü Majör bölge 593 ila 1134 rezüdüler arasındadır ve

görevi bilinmemektedir. Dördüncü majör bölge Complement control proteindir (CCP) ve hücre yüzeyine bağlanmaktan sorumludur 5 adet globüler yapıdan oluşmuştur.^{39,40} Son majör bölge C terminalidir ve ikisi metzincin proteolitik bölgede bulunan Lin-12/Notch repeats (LNRs) nin üçüncüsünü barındırır.²⁸ LNR lerin kalsiyum bağlama özelliği vardır.^{37,38}

2.3.4 Proteaz olarak PAPP-A

IGFBP-4, IGFlere karşı afinitesi yüksektir ve IGF bağlayarak onların IGF I reseptörle etkileşmesini engelleyerek hücre büyümesini önler ayrıca IGFBP lerinin de inhibitörüdür. PAPP-A, IGFBP-4 ortasından bölerek IGF lere olan afinitesini ciddi bir şekilde azaltır.^{12,14,15,42-44} PAPP-A, IGFBP-4 bölebilmesi için IGF gereksinim duyar.¹⁴ Bu yardımda IGF II, IGF I'e nazaran daha potenttir.^{11,12,45} IGF II PAPP-A nın kofaktörü değildir IGF II bağlayan IGFBP-4 bölünmeye daha yatkın hale gelmektedir.⁴⁶

Son çalışmalarda PAPP-A nın IGFBP-2 ve IGFBP-5 de substrat olarak kullandığı gösterildi. İlk substratta IGF ihtiyaç duyarken ikincisinde ihtiyaç duymamaktadır. Bu farklılığın LRN modülleri sayesinde algılandığı sanılmaktadır.³⁸ LRN modülü çıkarılan PAPP-A IGFBP-4 karşı preteolitik kabiliyetini yitirirken IGFBP-5 karşı bölme kabiliyetini korumaktadır. Enzimatik olarak aktif PAPP-A iki benzer üniteden oluşmaktadır. Ve bir ünitenin C terminali ile diğer ünitenin N terminali yanana gelmektedir. Böylece C terminalindeki LNR3 ünitesi ile Metzincin proteolytic bölgedeki LNR1 veya LNR2 ünitesinin etkileştiği düşünülmektedir.³⁸

Diğer metzincinslerde olduğu gibi PAPP-A kendisini bölebilmektedir. Bu bölme işlemi PAPP-A yı 50 ve 150 kDa luk iki parçaya ayırır. İkiye ayrılma LNR2 modülünün bulunduğu yerden olmaktadır.⁵³

2.3.5 İnvitro PAPP-A Regülasyonu

Tümör nekroz faktör (TNF) α ve interleukin (İL) 1- β gibi doku hasarına karşı salınan pro-inflamatuar sitokinler, insan fibroblastında PAPP-A yapımını uyarılır.⁵⁴ Sitokinlerle artırılan PAPP-A yapımı, nükleer faktör aktivasyonu ile ilişkilidir. TNF- α ve İL-1 β ile uyarılan PAPP-A yapımı; N-acetyl sistein gibi antioksidan maddelerle ön işleme tutulan İnsan fibroblastların da azaltılabilir. Muhtemelen proinflamatuvar sitokinlerle meydana getirilen etkinin bir bölümü oksidatif stres ile ilişkilidir. TNF- α ve İL-1 β insan osteoblast kültüründe de PAPP-A yapımını uyarır.⁵⁶ Fakat bu kültür ortamında PAPP-A yapımını en çok Transforming Growth factor (TGF)- β uyarır.⁴² IGF'lerin yanında TGF- β ve bu molekülle ilişkili olan bone morfometric proteins (BMPs) kemiğin büyümesine lokal olarak etki eden önemli faktörlerdir.⁵⁷ TGF- β ile uyarılmış PAPP-A yapımı IGF mevcudiyetini IGFBP-4 dñ bölünmesi ile de kontrol eder ve kemik yapımını kolaylaştırır.⁴² İntra selüler cAMP miktarını artıran forskolin, prostaglandin E2 gibi maddelerde osteoblastlarda PAPP-A yapımını artırır.⁵⁶ Bu durum Parathormonun (PTH) cAMP üzerinden etki etmesi ile kemikte IGF I ve IGFBP-4 sunumunu artırması oldukça dikkat çekicidir.^{58,59}

Koroner arter düz kas hücresinde PAPP-A yapımı İL-1 β , TNF- α ve de aterosklerotik plakla ilişkili olan İL-6 gibi sitokinlerce uyarılır. Koroner arter düz kas hücrelerini üzümün kabuğu ve kırmızı şarapta bulunan bir polyphenol olan resvertrol ile

karşılaştığımızda sitokin ile uyarılan PAPP-A yapımını ve IGFBP-4 bölünmesini azaltır. Bu durum Fransızların aterosklerotik diyet ile beslenmelerine karşın beklenenden az koroner kalp hastalığı görülmesini yani “Fransız paradoksunu” açıklayabilir.⁶⁰ Aynı zamanda PAPP-A koroner hastalıklarda yüksek bulunmasını ve bu yüksekliğinin neden kötü prognostik değer taşıdığını açıklayabilir.

2.3.6. İn vivo PAPP-A yapımının regülasyonu

İn vivo PAPP-A üretimi, ilk kez koroner anjioplasti yapılan domuzlarda çalışıldı.¹⁶ Bu modelde PAPP-A piki hasardan 7-28 gün sonra yani neointimal yapım fazına denk geldi. Buna benzer PAPP-A piki farede de vasküler hasar sonrası gösterildi.⁶¹ PAPP-A üretimi insan derisinin yaralanmasını takiben deri bağ dokusunda aktive olan makrofaj ve miyofibroblastlarda artar. Bu durumda PAPP-A epidermiste de artar.⁶² Bu bulgular PAPP-A'nın doku iyileşmesi ve şekillenmesinde lokal olarak önemli rol oynadığını gösterir. PAPP-A'nın kadınlarda ovumun folliküler gelişiminde, plasental büyüme ve fonksiyonlarda rol oynadığı bilinmektedir.⁵⁵⁻⁵⁷ PAPP-A ateroskleroz gibi kronik olaylarda da rol aldığı aterosklerotik plakta bulunan aktive makrofaj ve düz kas hücrelerinde gösterilmiştir.^{66,67}

2.3.7. PAPP-A geni bloke fareler

PAPP-A'nın invivo rolünün tam olarak anlayabilmek için PAPP-A geni bloke fareler üretilmiştir.¹⁹ Bu fareler tabii hallerinin % 60 70 büyüklüğünde doğmuşlardır. Bu durum farede IGFBP-4 proteaz aktivitesinin tamamı olmasa da büyük kısmının PAPP-A tarafından sağlandığını düşündürmektedir. Bu farelerde kan dolaşımında IGF I 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 II üretemeyen farelere oldukça benzer.⁶⁸ Bu durum IGF II nin embriogenezisde optimal vücut gelişimi için öneme sahip olduğunu göstermektedir.⁶⁹ Eğer PAPP-A, IGFBP-4'ü bölerek lokal IGF II konsantrasyonunu artırıyor ise bu aktivitenin eksikliğinde IGF II sentezleyemeyen farelere benzer farelerin doğması gayet makuldür. Eğer PAPP-A geni bloklu farelerde fetal delişim esnasında IGF II miktarını artırabilir isek bu fareleri normal yapılarında doğurabileceğiz. Farede IGF II H19 geninin promoter bölgesinin mutasyonu IGF II transkripsiyonunu artıracaktır. Bu fareleri PAPP-A bloklu fareler ile eşleştirerek. H19 mutasyonuna sahip PAPP-A geni bloklu fareler elde ettiğimizde, bu fareler normal boydadırlar.⁷¹ Bu bulgu embriogeneziste PAPP-A nin IGF II'nin konsantrasyonunu ayarlama anahtar rolü oynadığını göstermektedir. Aynı şekilde PAPP-A'nın doğum sonrasında IGF I konsantrasyonunu ayarlama önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Karotis arteri bağlanan fareler yaklaşık 28 gün sonunda bağlanan arter düz kasının intimaya doğru proliferasyon olması sebebi ile arter lümeni tama yakın tıkanır. Fakat aynı deney PAPP-A geni bloke farelerle yapıldığında fareler bu neointimal hiperplaziye dirençlidirler.⁶¹ Ayrıca bu farelerden alınan vasküler düz kas hücreleri in vitro ortamda IGFBP-4 mevcudiyetinde IGF I ile oluşturulan migrasyon ve proliferasyona dirençlidirler. IGF I önemli bir kemik büyüme faktörüdür. Osteoblast ve kondrositler PAPP-A sentezleyebilmektedirler.^{4,34,36,64} PAPP-A geni bloke farelerde kemik kırıkları zor iyileşmektedir.⁷³

2.3.8. PAPP-A'nın klinik kullanımı

2000 yıllarda PAPP-A'nın akut koroner sendromda (AKS) aterosklerotik plağın instabilitesini gösteren bir test olabileceği⁶⁶ ve kötü gebelik prognozunu öngörebileceği yönünde yayınlar mevcuttur⁷⁴⁻⁷⁷. Daha sonraları AKS ön tanılı hastalarda acil servislerde yüksek olarak ölçülen PAPP-A değerinin kötü bir kardiovasküler olaya işaret ettiği yönünde yayınlar yapıldı⁷⁸. Fakat bu bulguyu desteklemeyen yayınlar da yapıldı.⁷⁹ Bu durum PAPP-A ölçümü ile ilgili olabilir. Eğer laboratuvar PAPP-A ölçmek için antikor kullanıyor ise bu kardiyak PAPP-A tespit etmeyebilir.⁸⁰ Qin ve ark 2005 yılında akut koroner sendromda dolaşımdaki PAPP-A'nın eosinofilik majör basic proteine (proMBP) kovalent olarak bağlanmadığını; dimer şeklinde bulunduğunu yayınladı.⁸⁰ Monomer PAPP-A 200kDa, proteolitik olarak aktif PAPP-A halodimer şeklinde 400 kDa, proteolitik olarak aktif olmayan gebe kanında bulunan PAPP-A/ProMBP heterotetramerik kompleks ise 500 kDa dur.

2.3.9. İn vitro PAPP-A stabilitesi

2005 yılında yayınlanan makalede; Serum PAPP-A'nın +2 ilâ +8°C'de en az 7 gün ve -20°C'de ise en az 28 güne kadar stabilitesini koruduğunu ve normal laboratuvar koşullarında bir aya kadar saklanabileceğini yayınlamıştır⁸¹.

2.4.1. İlk trimestir ultrasonugrafisi

Longdon Down 1866 yılında, daha sonra kendi adı ile anılacak olan trizomi 21'li bireyleri derilerindeki elastisite yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan; ciltlerinin vücutları için çok geniş, burunlarının küçük, yüzlerinin ise düz olarak görüldüğünü tarif etti.¹ Down sendromundaki bu özel cilt değişikliğinin, gebeliğin ilk üç ayı içerisinde yapılan ultrasonografide artmış nukal translusensi (NT) olarak saptanabileceği 1990'lı yıllarda fark edildi⁸²⁻⁸⁴. Trisomy 21'li fetüslerin yaklaşık %75'inde nukal translusensi (NT) kalınlığı artmıştır ve olguların %60–70'inde burun kemiği yoktur (Şekil 1 ve 2).



Resim 1. Boyun bölgesinin arkasında sıvı birikimi olan fetüs. Resim, Amsterdam Üniversitesinden Dr. Eva Pajkrt'ın arşivinden.



Resim 2. Trisomy 21'li 12 haftalık fetüsün artmış nukal translusensi kalınlığını ve nazal kemiğin olmadığını gösteren ultrason resmi.

Sadece anne yaşının değil, aynı zamanda anne kanındaki α Fetoprotein, ankonjuge estriol, β hCG, gibi fetoplasental ürün konsantrasyonu da göz önüne alındığı yeni tarama tekniği 1988 yılında Nicholas J. Wald ve ark tarafından tanımlandı⁸⁵. On altıncı gebelik haftasında anne kanındaki alfa fetoprotein (AFP), ankonjuge estriol (uE3), human

koryonik gonadotropin (hCG) (total ve serbest beta ünite) ve inhibin-A'nın medyan değerlerinin trizomi 21'li gebelerde normallerden anlamlı şekilde farklı düzeylerde bulunması, bu maddelerin hepsinin veya bir kısmının kullanılması yolu ile riskli grubun belirlenebilmesine olanak sağladı.^{85,86} Bu tarama metodu tek başına anne yaşından daha etkiliydi ve aynı (%5) invaziv teste yol açma oranı ile, %50–70 trizomi 21'li bebeği tanıyabiliyordu.^{85,86}

Anne yaşı ve 11–13⁺⁶ hafta arasında ölçülen fetal NT kalınlığının birlikte değerlendirildiği tarama testi ise 1990'lı yılların başında kullanılmaya başlandı. Bu metot, etkilenmiş bebeklerin yaklaşık %75'ini, yaklaşık %5 pozitif tarama oranı ile tanıyabiliyordu.^{87,88} Daha sonra ortaya çıkan ve anne yaşı, fetal NT ve anne kanının biyokimyasal analizini (serbest β -hCG ve “pregnancy associated plasma protein” (PAPP-A) içeren ilk trimestir tarama testi ise etkilenmiş bebeklerin %85–90'ını % 5 invazif test oranı ile tanıyabilmekteydi.⁸⁹⁻⁹²

Ayrıca, biyokimyasal testleri daha hızlı sonuçlandırabilen yeni tekniklerin geliştirilmesi sonucu tek muayene ile (One-Stop Clinics for Assessment of Risk (OSCAR)) 30 dakika içerisinde sonuç almak mümkün hale geldi.⁹¹ Trizomi 21'li bebeklerin %60–70'inde burun kemiğinin 11–13⁺⁶ haftada yapılan ultrasonografi muayenesinde görülmediği, 2001 yılında yayınlandı. Bu bulgunun birinci trimestir ultrasonografi, serum biyokimya testi ve anne yaşına eklenmesi ile “Detection rate” (=sensitivite, =duyarlılık, =tanıma oranı, =yakalama oranı) %95'lerin üzerine çıktı.

Anne yaşı (AY)	YO: %30
AY ve 15–18. haftalarda maternal serum biyokimyası	YO: %50–70
AY ve 11–13 ⁺⁶ . haftalarda nukal translusensi (NT)	YO: %70–80
AY, NT ve 11–13 ⁺⁶ . haftalarda maternal serum serbest β -hCG ve PAPP-A	YO: %85–90
AY, NT ve 11–13 ⁺⁶ . haftada fetal nazal kemik (NK)	YO: %90
AY, NT, NK ve 11–13 ⁺⁶ . haftalarda maternal serum serbest β -hCG ve PAPP-A	YO: %95

Tablo 1. Trisomy 21 taramasında kullanılan değişik metotlara ait yakalama oranlarının (YO) %5 yanlış pozitiflik oranı içerisinde kıyaslanması.

Fetal USG 11-13⁺⁶ gebelik haftasında önerilerken⁸⁹. ilk trimesterde yapılan biyokimyasal tetkikler 10-12⁺⁶ gebelik haftasında yapılması önerilmektedir⁹⁰. Down sendromunda farazi bir plesantal yetersizliğe bağlı serbest β -hCG yüksek iken PAPP-A düşük seviyelerde seyretmektedir ve 12⁺⁶. Gebelik haftasından sonra bu farazi plesantal yetmezlik testlere daha az yansımaktadır.

Artmış NT kalınlığı, trizomi 21 taraması yanı sıra, diğer kromozom defektlerinin büyük kısmının tanınmasında, majör kalp ve büyük arter anomalilerinin ve pek çok nadir genetik sendromun belirlenmesinde de önemli rol oynar. Fetüsün yaşayıp yaşamadığının belirlenmesi, gebelik büyüklüğünün kesin olarak hesaplanması, majör fetal anomalilerin erken tanısı ve çoğul gebeliğin teşhisi 11–13⁺⁶ hafta arasında yapılan ultrason muayenesinin diğer faydalarıdır.^{91,92}

Son 15 yıl içerisinde gebeliğin farklı evrelerinde yapılan biyokimyasal ve ultrason tarama testlerinin kullanıma girmesi, anne yaşı ve gebelik haftasına bağlı kromozomal defekt riskinin de belirlenme gerekliliğini ortaya çıkardı^{84,93}. Bu hesaplamalar trizomi 21’li

bebeklerin doğumdaki prevalansının, ikinci trimesterde amniyosentez veya birinci trimesterde CVS ile tanınan vakalara oranlanması ile yapıldı. Trizomi 21’de spontan fetal kayıp oranı 12 ile 40 hafta arasında %30 dur (NT taraması yapılan vakalarda). Bu oran 16–40 hafta arasında ise %20 dir (ikinci trimester taraması yapılanlarda) (Tablo 2).

12-40 Hafta arasında spontan fetal kayıp oranı	%30
16-40 Hafta arasında spontan fetal kayıp oranı	%20

Tablo 2: Trizomi 21’de spontan fetal kayıp oranı

Diğer kromozomal defektler içinde benzer metodlar kullanılarak hesaplama yapılabilir⁹⁴. Trizomi 13 ve 18 riski anne yaşına paralel olarak artar ve gebelik haftasının artması ile azalır. Bu bebeklerin yaklaşık %80’i anne karnında 12–40 hafta arasında ölür. Turner sendromu genellikle babaya ait X kromozomunun kaybı sonucu ortaya çıkar, bu nedenle 45 X’li embriyolar trizomilerin aksine anne yaşı ile bağıntılı değildir. Prevalansı ise 12. haftada 1/1.500, 20. haftada 1/3.000 ve 40. haftada 1/4.000 dir. Diğer cinsiyet kromozomu bozukluklarının da (47XXX, 47XXY ve 47XYY) anne yaşı ile bağıntısı yoktur. Intrauterin fetal kayıp prevalansı gebelik haftasının ilerlemesi ile azalmadığı gibi artmazda (1/500). Poliploidi, tanı konulmuş gebeliklerin yaklaşık %2’sinde bulunur, son derece ölümcüldür ve canlı doğanlarda son derece az görülür.

Etnik orijin, parite veya gravite, diyabetik kontrol, sigara içme, yardımcı üreme teknikleri ile hamile kalma, erken gebelik kanaması veya fetal cinsiyet klinik olarak NT üzerinde anlamlı bir etki yaratmaz. Fetal NT, CRL’e bağlı olarak kalınlaşır, bu nedenle artmış NT tanısı koymadan önce gebelik haftasının bilinmesi gereklidir⁸⁸. NT ölçümünün 96.127

gebeden elde edilmiş medyan ve 95. persantil değerleri, CRL ölçümü 45 mm olan fetüs için 1.2 ve 2.1, CRL'i 84 mm olan fetüs için ise 1.9 ve 2.7 mm dir⁹⁵.

Trizomi 21'li, 12 haftalık bebek taşıyan gebelerin serumlarında serbest β -hCG konsantrasyonu normal bebek taşıyanlardan daha fazladır (yaklaşık 2 MoM), buna karşın PAPP-A konsantrasyonu ise daha azdır (yaklaşık (0.5 MoM)).

Multiple of Median-MoM Ortancanın katları

Medyan (ortanca) küme değerleri büyüklüklerine göre sıralandığında, tek sayılı örnek kümesinde ortadaki; çift sayılı örnek kümesinde ise ortadaki iki örneğin aritmetik ortalamasına denir⁹⁶. En önemli özelliği örnek kümesinde aritmetik ortalamayı bozacak uç değerler varlığından etkilenmez. Örneğin hastanede kalış süresinin incelendiği bir örnek kümesi 1,1,3,4,6,8,28 olsun. Bu serinin tam ortasında ki değer yani medyan (ortanca) 4 tür ve seride bulunan 28 değerinin yüksekliğinden ortanca etkilenmemiştir. Bu değer 150 olsa da ortanca değişmeyecektir. Multiple of Median (MoM) ise ortancanın katlarıdır. Yukarıda ki örnekte ortanca 4 idi 2 MoM 8 dir. 0.5 MOM ise 2 dir.

Gebeliğin büyümesi ile trizomi 21'li ve normal bebek taşıyan annelerin serumlarındaki β -hCG konsantrasyon farkı artarken, PAPP-A düzeyleri arasındaki fark giderek azalır. Bu geçici değişiklikler, birbirileri arasındaki ilişki ve annenin kilosuna bağlıdır. Bu nedenle, risk hesaplaması yapılırken annenin kilosu da, hastaya spesifik riskin belirlenebilmesi için mutlaka bilinmelidir. Trizomi 21'li ya da normal fetüslerin NT'leri ile anne serumundaki serbest β -hCG veya PAPP-A düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur. Bu nedenle, tek başlarına kullanılmaları yerine, daha etkin tarama testleri oluşturabilmek için ultrason ve biyokimyasal belirteçler ortak kullanılmalıdır⁹⁷.

Altı farklı prospektif tarama çalışması, fetal NT ile serbest β -hCG veya PAPP-A'nın ortak kullanıldıklarında elde edilen etkinliği ve uygulanabilirliği araştırdı. Toplam 38.804 gebeliğin incelendiği ortak datada 182 trizomi 21'li olgu vardı, %5 yanlış pozitiflik oranı ile metodun trizomi 21'i yakalama oranı %86.3 dđ⁹². Trizomi 18 ve 13'de anne serumundaki serbest β -hCG ve PAPP-A düzeyleri azalır⁹⁸. Seks kromozomu anomalilerinde serbest β -hCG normal, PAPP-A ise azdır. Paternal kaynaklı triploidide (oosit 2 sperm tarafından döllendir) serbest β -hCG belirgin şekilde, PAPP-A ise hafifçe azalır. Maternal triploidide ise serbest β -hCG ve PAPP-A belirgin şekilde azalır. NT ve bu serum belirteçlerinin ortak kullanımı kromozomal defektlerin %90'ını, trizomi 21 taramasındaki % 5 yanlış pozitiflik oranının % 1 fazlasıyla tanıyabilir.

Biyokimyadaki önemli ilerlemelerden biri, kan örneğinden 30 dakika içerisinde otomatik, oldukça kesin ve tekrarlanabilir sonuç alma şansı sağlayan, yeni analiz tekniklerinin geliştirilmesidir "random access immunoassay analyzer using time-resolved-amplified-cryptate-emission". Böylece, ultrason ile biyokimya ortak kullanılabilir hale gelmiştir ki, bu metoda OSCAR "one stop clinics for early assessment of risk" adı verilmiştir^{89,91}. Bir gebeye birinci trimestir NT ölçümü sonrasında ikinci trimestir de biyokimya testi yapılmış ise, yeni riskin hesaplanması için, ilk trimestirde yapılan testin sonucu önceki risk olarak kabul edilerek, bu iki riskin birleştirilmesi gerekir. Birinci trimestir NT ve ikinci trimestir biyokimya testinin ortak kullanımının trizomi 21'i yakalama oranı, %5 yanlış pozitiflik ile birinci trimestirde yapılan ardışık tarama testine benzer olduğu prospektif tarama çalışmalarında gösterildi (%85–90)⁹². Birinci ve ikinci trimestir tarama testlerinin birleştirilmesi birinci trimestir NT ve maternal serum PAPP-A,

ikinci trimestir serbest β -hCG, uE3 ve inhibin A'nın ortak kullanıldığı istatistik modelin trizomi 21'i yakalama oranı, % 5 yanlış pozitiflikte, % 94 olarak hesaplandı¹⁰. Trizomi 21 taramasında birinci ve ikinci trimestir testlerinin kombine şekilde kullanmaya bağlı ortaya çıkabilecek bazı lojistik problemler çok merkezli "observational" bir çalışma (SURUSS) ile gösterildi⁹⁹. Toplam 47.053 olgu çalışmaya alındı, ancak % 60'ı protokole uygun bulundu⁹⁹. Bu çalışmada 101 trizomi 21'li fetüs bulunmasına karşın sadece 75 olguda NT resimleri tanı koyduracak kalitedeydi. Data, % 5 yanlış pozitiflik oranı ile çalışan bir istatistik modeli ile değerlendirildiğinde, trizomi 21'li bebeklerin %93'nün ortak tarama testi ile yakalandığı saptandı. Bu sonuca rağmen modelin kesin olmama ihtimali vardır. Örneğin, % 5 yanlış pozitiflik sınırları içinde tahmin edilen yakalama oranı ikili test için % 71, üçlü test için % 77 ve dördümlü test için % 83 dür. Bu oranlar, araştırmacıların kendi prospektif tarama çalışmalarından elde ettikleri sırasıyla % 61, % 66 ve % 75 olan oranlardan belirgin olarak daha yüksektir¹⁰⁰. Benzer bir çalışma Amerika Birleşik Devletlerinde yapıldı¹⁰¹. Bu çalışmada 33.557 gebede birinci ve ikinci trimestir datalarının alt grup analizi sonucunda 84 trizomi 21'li vaka saptandı¹⁰¹. Yapılan hesaplamalara göre % 5.4 yanlış pozitiflik ile trizomi 21'li olguların % 90' ı yakalandı. Prospektif çalışmalar birinci trimestirde fetal NT ve maternal serbest β -hCG ve PAPP-A ile benzer tarama sonuçlarının elde edilebileceğini gösterdi^{89,91}. Bu neden ile tanıyı ikinci trimestire taşıyan, klinik kullanım olasılığı bulunmayan teorik modellerden çok, birinci trimestirde yüksek rezolüsyonlu ultrasonlar ve biyokimyasal testler ile kromozomal defektlerin erken tanısını sağlayacak tarama testleri üzerinde çalışılmalıdır.¹⁰²

2.5.1 İNTRAUTERİN BÜYÜME

İntrauterin dönem büyümenin en hızlı olduğu dönemdir. Döllenen tek bir hücre ile hayata başlayan fetüs 200'den fazla değişik hücre tipine farklılaşır ve boyu ise 500 kat artış göstermektedir. 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 trimesterde 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. trimesterde ise bu büyüme hızı azalmaya başlar ve ayda 2 cm'e düşer. Buna karşılık son trimesterde yağ ve kas dokusundaki artış nedeni ile vücut ağırlığı belirgin olarak artar¹⁰³ ve miadında bir yeni doğan ortalama 3300 gr olarak doğar.

2.5.1.a İnrauterin Büyüme Etkileyen Faktörler

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

I. Genetik Faktörler: Embriyo döneminde büyüme genetik olarak programlanmış bir dizi olay sonucu gelişir¹⁰⁴. Emriyonal dönemdeki hızlı hücre bölünmesi ve farklılaşması ile organ gelişimi homeoboks gen ailesi tarafından yönlendirilir¹⁰⁵. 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 göstermesidir¹⁰⁶.

II. 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 düşünülmektedir¹⁰⁷.

Fetal büyüme üzerine en önemli etkiyi hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını uyararak 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 gösterir¹⁰⁸. IGF 2, IGF 1'e göre fetal büyüme üzerine daha etkilidir. Fetüste kan IGF 2 düzeyi IGF 1'e göre daha yüksektir¹⁰⁹. Prenatal dönemde GH'nun IGF-1 düzeyleri üzerine etkisi yok gibidir. IGF I salınımı daha çok beslenme ile ilişkilidir. Beslenme sonrasında kan glikoz düzeyinde artış ve buna yanıt olarak insülin salgısındaki artış IGF I salınımını tetiklemektedir^{104,108}. Plasentanın fetüse oksijen ve yeterli besin sağlaması dışında hormon ve büyüme faktörlerinin regülasyonunu sağlama görevi vardır. Plasental somatotropinler (plasentalaktojenler) IGF I ve IGF-2 sentezini uyarır. IGF'lerin prenatal dönemdeki etkileri Tip 1 IGF reseptörleri aracılığı ile biyolojik etkileri ise IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) tarafından düzenlenmektedir^{110,111}. IGFBP-1 ve IGFBP-2'nin fetal kanda ve amniyotik sıvıda yüksek olması bu faktörlerin fetal büyüme üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir. IGFBP-3 ise ancak son trimesterde artmaya başlar. Sonuç olarak IGF II, 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. trimesterde 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 olmaktadır¹⁰⁴.

III. 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 guatrli doğmaktadır. İlk trimesterde beklenenden küçük olan embriyo ve fetüslerin, gelişme geriliği ve erken doğum gibi komplikasyonlara daha yatkın olduğu bildirilmektedir¹¹².

2.5.2 BÜYÜME FAKTÖRLERİ

I. 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'nun sentezi ve sekresyonu multifaktöriyeldir. Büyüme hormonu salınımı hipotalamusun kontrolü altındadır. Hipotalamus ise bu konuda yüksek kortikal merkezlerin denetiminde olup katekolaminerjik nörotransmitterlerle regüle edilmektedir. Çeşitli faktörler bu etkileşimler üzerine uyarıcı veya inhibe edici etki

gösterirler¹¹³. Glikoz büyüme hormonunun salgılanmasını baskılarken, bazı aminoasitler salgılanmayı uyarır (arginin gibi). Büyüme hormonu bazı farmakolojik stress, egzersiz gibi bazı fizyolojik etkenlerle de uyarılmaktadır. Klonidin, Ldopa, propranolol, glukagon, pridostigmin, insülin büyüme hormonunu uyarmak için test amacı ile kullanılırlar¹¹⁴. Büyüme hormonunun büyük kısmı plazmada taşıyıcı proteinlere bağlanmış olarak dolaşmaktadır¹¹⁶. Büyüme hormonunun temel düzenleyicileri GHRH (büyüme hormonu salgılatıcı hormon), GHS (büyüme hormonu sekretegoları) ve somatostatin (SST)'dir ¹¹³.

II. Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (GHRH)

GHRH salgılayan nörosekretuar 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, leyding hücresinde LH etkisini arttırdığı düşünülmektedir. GHRH fetal yaşamın 18- 29. haftaları arasında belirlemektedir. Kordon kanında yüksek olup, püberteye kadar azalır. Püberte de 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 olmaktadır¹¹⁵. Glukokortikoid eksikliğinde GHRH bağlanması ve dolayısıyla GH sekresyonu azalmaktadır. Ayrıca glukokortikoid fazlalığı da GHRH'ya GH yanıtını bozar ve büyüme baskılar. Tiroid eksikliğinde ise GHRH-R ekspresyonu ve GH

sekresyonu belirgin şekilde bozulmuştur. Tiroid hormonunun somatotrop hücrelerin GHRH'ya duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir ¹¹⁷.

II. Ghrelin (GHS)

Büyüme hormonu sekretegog'u olan ghrelin (GHS) en çok mide hücrelerinde yapılır ve büyüme hormonunu hipofizden kendi reseptörlerine bağlanarak direkt olarak salgılatmaktadır¹¹⁸. 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 nükleusta bulunur. İştah üzerine uyarıcı etkisinin olduğu bilinmektedir. Ghrelin iştahı açar ve yağ kitlesini artırır ve hayvanlarda enerjinin büyük çoğunluğunu karbonhidratlardan alma dürtüsünü tetiklemektedir. Leptinin aksine obezlerde Ghrelin düzeyi azalmıştır ve malnutrisyonda artmıştır. Anoreksiya nervoza da kilo alımından sonra plazma ghrelin düzeyi azalır. Dolaşımdaki ghrelin gıda alımı ile dalgalanma göstermektedir; bu durum yemekten önce artar, yemekten sonra azalır. Ghrelin GH eksenini ve gıda alımının regülasyonu üzerine olan dual etkisi ile enerji dengesi ve büyüme arasında önemli bir iletişim düzenleyicidir ^{119,120}. Ghrelin; uyku, davranış, gastrik motilite, insülin ve glikoz metabolizması üzerine de etkileri vardır¹²¹.

IV. İnsüline benzer büyüme faktörleri (IGF'ler)

Büyüme hormonu karaciğerde ve diğer hedef hücrelerde (kemik gibi) somatomedin veya insüline benzer büyüme faktörleri (IGF I ve IGF II) 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 I, 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 görülmüştür¹¹³. Gerek IGF I ve gerekse IGF II molekül ağırlıkları yaklaşık 7 kDa olan birbirine çok yakın yapıda peptid hormonlardır. IGF'ler insülin, proinsülin ile aynı aileden olup molekül yapısı bakımından proinsüline büyük oranda benzerlik göstermektedirler. Gerek IGF I ve gerekse IGF II nin kompleks bir gen yapısı vardır. IGF'ler hücre büyümesi ve metabolizması için gerekli, önemli metabolik ve mitojenik faktörlerdir. Karaciğerde, kemik hücrelerinde ve diğer dokularda bulunurlar. IGF'ler tamamen olmamakla birlikte büyüme hormonu kontrolü altındadır. Dolaşımdaki IGF'ler somatik büyüme ile birçok doku ve hücre grubunun çoğalması için direkt endokrin etkisi göstermektedirler. Bu etkileri gerek *invivo* gerekse *in vitro* ortamlarında geçerlidir. 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 düşünülmektedir¹²². Serumdaki IGF'lerin %80'i karaciğer tarafından yapılır. Bu, karaciğerin IGF' nin önemli etki alanlarından biri olduğunu göstermektedir. IGF I ve IGF II 'nin büyüme üzerindeki önemli etkilerini hayvan deneyleri net bir şekilde

göstermiştir. IGF II 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 II' nin öncelikle bir fetal büyüme faktörü olduğunu, göstermiştir. IGF I geni yok edilmiş fareler de doğumda küçüktür (normalin % 40'ı kadar), bunlar doğum sonrasında da ağır bir büyüme duraklaması gösterirler. Bu bize IGF I '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 I'in büyüme hormonu tarafından regüle edilmediği, ve prenatal kontrolünün endokrin değil genetik faktörlerle ilgili olduğu anlaşılmaktadır. Bunun aksine, IGF I veya büyüme hormonu geni aktarılmış sıçanlar normalden daha büyüktürler. IGF II geni aktarılmış sıçanlar ise doğumdan sonra hızlı büyüme göstermezler^{113,116}.

V. IGF Reseptörleri (IGF R)

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 II'ye daha az, insüline çok daha az affinitesi vardır. İnsülin reseptörü, IGF I ve IGF II'yi bağlar ancak affinitesi insüline oranla çok daha azdır. Tip 2 IGF reseptörü aynı zamanda mannoz-6 fosfat reseptörü görevini görür. IGF I reseptör geninin yok edilmesi IGF I ve IGF II geninin yok edilmesi ile benzer sonuç verir ve ağır intrauterin büyüme geriliğine yol açar (normalin %30'u kadar kalır.) Son çalışmalar IGF I reseptör ailesinden gelen ancak biyolojik etkileri insülin

ve tip 1 IGF reseptörüne benzerlik gösteren bir grup reseptörün varlığını göstermiştir^{113,115}. Tip 2 IGF reseptörü insülin reseptör ailesinden olmayıp, bazı sitokin reseptörleri ile benzerlik gösterir. Yapı olarak farklıdır ve özellikle IGF II'ye bağlanma gösterirken, mannoz -6-fosfat yapısı olan ligandlarda 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^{117,123}.

VI. 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 II 'ye, göreceli artmış bir spesifisitesi vardır ^{115,117}. 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'nin tiroid hücresinde IGFBP-2'yi baskılaması, ve FSH'nin sertoli hücresinde IGFBP-3'ü baskılaması, ve FSH'nin 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^{124,125}.

VII. 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 ^{113,126,127}.

VIII. 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-rP₁ 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 ^{113,117}.

2.6.1 GEBELİK KOMPLİKASYONLARI

Başlıca gebelik komplikasyonları, abortus, gebeliğe bağlı hipertansiyon, gestasyonel diyabet, gelişme geriliği ve erken doğum olarak sıralanabilir. Bu komplikasyonlara aşağıda kısaca değinilmiştir.

Gebelikte hipertansif hastalıklar maternal mortalitenin ikinci en sık nedenidir. Gebeliklerin % 3-10'unu komplike eder. Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon (PIH=Pregnancy Induced Hypertension) gebeliğin 20. haftasından sonra, çoğul gebelik ve gestasyonel trofoblastik hastalık varlığında ise gebeliğin 20. haftasından önce ortaya çıkmaktadır.

I. GESTASYONEL HİPERTANSİYON

Kan basıncının 140/90 ve üzerinde olup, proteinürinin gözlenmediği, gebeliğin 20.haftasından sonra veya postpartum ilk 24 saatte ortaya çıkan kan basıncı yükselmesidir¹²⁸⁻¹³². Bununla birlikte preeklampsinin baş ağrısı, epigastrik ağrı ve trombositopeni gibi diğer bulguları gestasyonel hipertansiyonda gözlenebilir. Gestasyonel hipertansiyon gebeliğin geçici hipertansiyonu olup postpartum 12. haftaya kadar kan basıncı normal düzeye dönmektedir. Bu sebepten gestasyonel hipertansiyonun tanısı sadece postpartum dönemde konulabilmektedir.¹³³

II. PREEKLAMPSİ ve EKLAMPSİ

Preeklampsi, vazospazm ve endotelial aktivasyona sekonder olarak organ perfüzyonunda azalma ile seyreden gebeliğe spesifik bir sendromdur. Preeklampsi sendromu; kan basıncı yüksekliği, proteinüri ve semptomları içeren üçlü triad olarak tanımlanmaktadır. Hipertansiyon, altı saat ara ile ölçülen iki farklı kan basıncı ölçümünün 140/90 ve üzerinde olması durumudur. Proteinüri, idrarda yirmidört saatte 300 mg ya da

daha fazla proteinin olması ve ya spot idrar örneğinde 30 mg/dl (1+ dipstick) proteinin bulunması durumudur. Yirmi dört saatlik protein ile spot idrardaki protein ölçümleri arasında farklılıklar olması nedeniyle preeklampsi tanısı konulurken 24 saatlik idrar kullanılması önerilmektedir¹³³⁻¹³⁶. Preeklampsi semptomları; baş ağrısı, vizuel değişiklikler ve epigastrik ağrı ve ya sağ üst kadranda ağrıdır. Eklampsi; Preeklampsi tablosuna tonik ve klonik konvülsiyonların eklenmesidir. Kronik hipertansiyon ise, gebeliğin yirminci haftasından önce varolan, postpartum altıncı haftadan sonra devam eden hipertansiyondur.¹²⁸

III. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

Gebelik sırasında tanı konmuş diabetir. Genellikle ilerleyen haftalarında görüldüğü için gebeliğin ilk trimesterinde görülen diabet, aşikar diabet olarak kabul edilir. Gebeliğin en sık görülen medikal komplikasyonu olan diabetes mellitus tüm gebelerin yaklaşık %3-4'ünde görülür. Bunun %90'ını gestasyonel diabetes mellitus (GDM), %10'unu pregestasyonel diabet oluşturur. Her ne kadar GDM doğumdan sonra kaybolursa da GDM'li kadınların %30'u 7-10 yıl içinde diyabet ya da bozulmuş glukoz toleransı tanısı alır. GDM'li anne bebeği, erken yaşlarda obesite gelişimi, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet riski altındadır¹³⁷. GDM'nin sonraki gebelikte tekrar görülme oranı ilk trimesterdeki kiloya bağlı olarak %60-90 arasındadır.

IV. İNTRAUTERİN GELİŞME GERİLİĞİ

İntrauterin gelişme geriliği (IUGR), perinatal mortalitenin ikinci sıklıktaki nedenidir ve normal fetüse nazaran 6-20 kez daha fazla perinatal mortalite görülmektedir.

Pernatal komplikasyonların bir kısmı, engellenebilir komplikasyonlardır. Bunun temelinde IUGR fetüslerin önceden tespit edilmesi yatmaktadır.¹³⁸

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 konstityüsyonel olarak ufak kalmış bebekler oluşturur ve % 25-60 kadar vakada ne annede nede bebekte bir patoloji tespit edilmemektedir.^{138,139} Bu karmaşa nedeni ile 1984 de %5 persentilin altındaki fetüslerin gelişmesinde kısıtlılık olduğu şeklinde bir başka görüş ortaya atılmıştır¹⁴⁰. Persantil oranları düşürüldükçe, patolojik olguların yakalanması artmakta ancak borderline veya daha az gelişme geriliği olan olgular atlanmaktadır.

1.Fetoplasental nedenler

a. 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.

b.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 çıkabilmektedir¹⁴¹. Sebebi açıklanamayan IUGR olgularında, plasental mosaizm olguların % 25 inde tesbit edilmektedir¹⁴².

c.Plasental anormallikler: Plasental anormallikler fetal gelişimde değişikliklere yol açabilir. Absolut ve relatif olarak plasental kitle kısmının değişimi, fetusa gelen substrat oranını etkileyebilmektedir. Anormal plasentasyon bulgusu olarak değerlendirilebilen ve ikinci trimesterde alfa fetoprotein ve hCG yükselmesi şeklinde tespit edilebilen durumlarda bu sebepten, IUGR gelişme riski yüksek olarak bulunabilir^{143,144}. 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 bildirilmiştir¹⁴⁵.

2. Maternal nedenler:

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

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

Fetal beslenmede temel unsur olan glikoz metabolizmasının etkilendiği maternal gebeliklerde, özellikle 3. saat kan şekeri düzeyi hipoglisemik seyreden gebelerde, düşük doğum ağırlıklı olmayan ancak gelişmesinde kısıtlılık olan bebeklerin doğduğu bildirilmiştir. Gebenin sigara içimi, fetal oksijenizasyonu azaltarak simetric IUGR a yol açabilmektedir.

Sistemik lupus eritema nodosum (SLE) gibi kollejen doku hastalığı olan gebelerinde, IUGR sık rastlanan bir durum oluşturmaktadır¹⁴⁶.

V. ABORTUS

20. gebelik haftası tamamlanmadan önce gebeliğin sonlanmasıdır. Bu plasenta veya membranların bütün veya herhangi bir kısmının tanımlanabilen fetüsle birlikte veya onsuz 500 gr dan az ağırlığı olan ölü doğan veya yaşayanı ifade eder. Komplet düşük 20. Gebelik haftası tamamlanmadan gebeliğin bütün ürünlerinin atılmasıdır. İnkomplet düşük ise aynı zaman aralığında gebelik ürünlerinin bir kısmının atılmasıdır. 12. Gebelik haftasından önce olan düşüklere erken 12 ila 20. Haftalar arasında olana ise geç düşük denmektedir. Bütün gebeliklerin % 15-40'ı spontan düşükle sonlanır. % 75'i 16 haftadan önce % 62'si 12 hatadan önce oluşur¹⁴⁷.

VI. ERKEN DOĞUM EYLEMİ

20. gebelik haftasında sonra ancak 36. gebelik haftasından önce olan doğum eylemi olarak tanımlanır. Servikal silinme veya açılma yanı sıra aynı zamanda membranlar da intakt olmalıdır. Membranları rüptüre olmuş erken doğum eylemi olguları *Erken Membran Rüptürü* olarak kategorize edilir. Erken doğum eylemi tüm gebelerin % 5-15'inde görülür¹⁴⁷.

VII. ÖLÜ DOĞUM

Fetüsün intrauterin kaybedilmesidir. Yaklaşık 1000 de 8 civarında olup fetal ölümlerin % 86'sını oluşturmaktadır¹⁴⁸.

3. MATERYAL VE METOD

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Perinatoloji Bölümü'ne Temmuz - Aralık 2006 tarihleri arasında ilk trimester Down sendromu tarama testi yaptırmak üzere başvuran gebelerin kayıtları retrospektif olarak tarandı. Gebelerin başvuru sırasındaki yaşları, gebelik haftaları ve ultrasonografi bulguları kaydedildi.

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Laboratuvarınca immulite analizatöründe kemiluminesans metodu ile DPC kitleri kullanılarak anne serumunda ölçülen PAPP-A değerleri, PRISCA paket yazılım programıyla perinatoloji polikliniğince doldurulan formdaki bilgileri kullanarak düzeltilmiş ortancanın katları (MoM) Multiple of Median değerlerine dönüştürülmektedir. Çalışmamızda kullanılan düzeltilmiş PAPP-A MoM değerleri Biyokimya Kliniği'nin kayıtlarından elde edildi.

Gebelik prognozlarına doğumhane kayıtlarından veya gebelerin vermiş olduğu telefon numaralarından aranarak kendilerinden alınan bilgilerle ulaşıldı. Doğum sırasındaki gebelik haftaları, doğum günü ve ilk trimesterde ultrasonografi ile belirlenmiş olan ölçümler esas alınarak hesaplandı.

Tamamlanmış 37. Haftadan önce meydana gelmiş olan doğumlar erken doğum olarak nitelendirildi. Gebelik haftası 24 ve altında olan doğumlar ise abortus olarak tanımlandı. Yirminci Gebelik haftasından sonra kan basıncının $> 140/90$ mmHg'nin üzerinde tespit edilmesi gebeliğe bağlı hipertansiyon olarak kabul edildi. Erken doğum, abortus, ölü doğum ve gebeliğe bağlı hipertansiyon mevcudiyeti kötü prognoz olarak belirlendi.

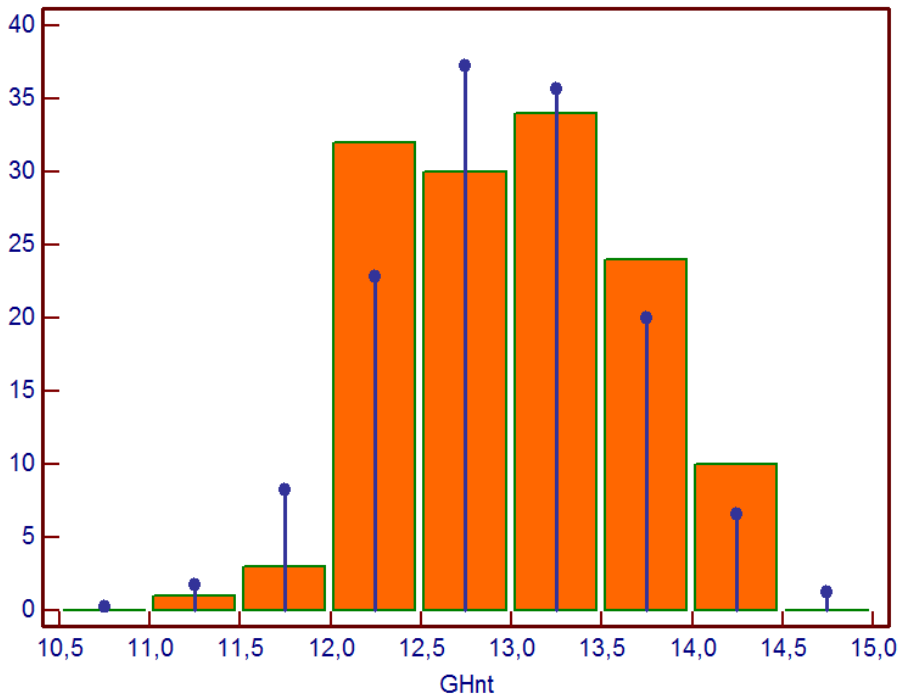
Doğum kilolarının gebelik haftasına göre buldukları persantiller belirlendi. Doğum sırasındaki kilo 10. Persantilin altında olan bebekler SGA olarak nitelendirildi.

Elde edilen verilerin analizinde Windows için SPSS (15.0 Versiyonu) paket programı kullanıldı. Anne kanında tespit edilmiş olan PAPP-A değerlerinin gebelik haftasına göre belirlenmiş olan MoM değerlerini kötü prognostik faktörlerle ilişkisini belirlemek üzere ROC eğrileri çizildi. PAPP-A değeri ile doğum kilosu ve boyunu ilişkilendirmek üzere de Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. P değeri < 0.05 ise anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

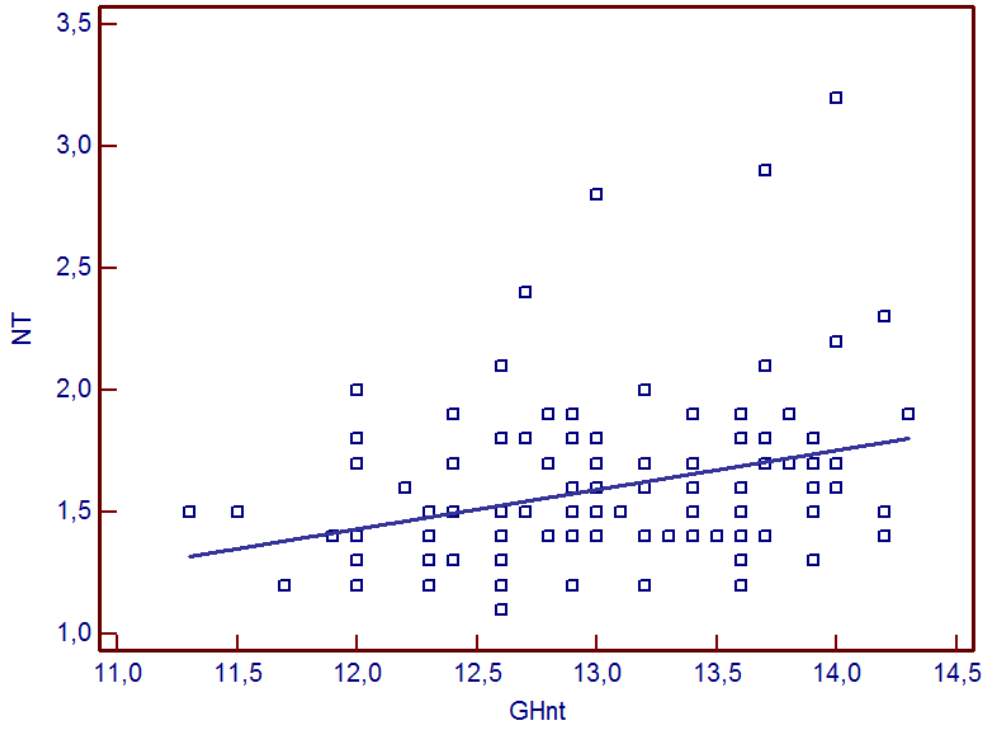
Toplam 6 aylık süre içerisinde kliniğimiz Perinatoloji bölümünde 11-14.gebelik haftaları arasında 391 adet gebeye ultrasonografi yoluyla baş-popo mesafesi ve ense kalınlığı ölçümü yapıldı. Sonucuna ulaşılamayan (PAPP-A değeri veya gebelik prognozu) 251 olgu ve tıbbi tahliye ile sonuçlanan 3 olgu çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya dahil olan 137 olgunun ortalama yaşı 27,6 (Minimum17, maksimum42) idi. Muayene sırasında ortalama gebelik haftası 12 hafta 6 gün idi. Gebelik haftalarının dağılımı tablo 3’de bildirildi.

Tablo3: 11-14. gebelik haftalarındaki olguların sayısal dağılımı



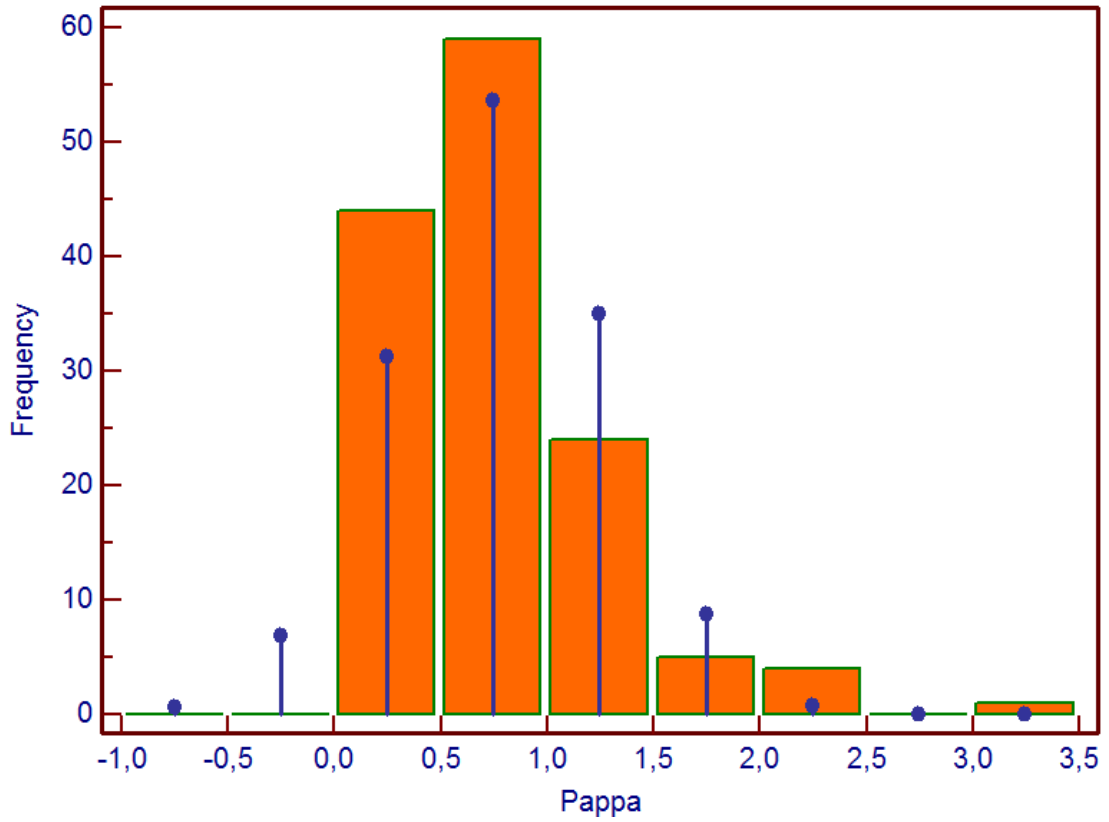
Yapılan değerlendirmede NT değerinin gebelik haftası ile artmakta olduğu tespit edildi. Gebelik haftası ve ense kalınlığı değerleri tablo 4’de bildirildi.

Tablo4: Gebelik haftaları ve ense kalınlıklarının dağılımı (Nt:mm)



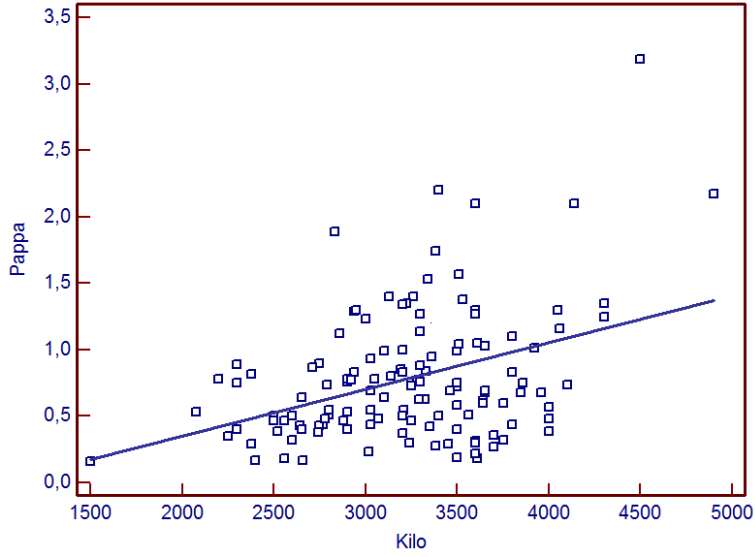
Down sendromu riskini belirlemek amacıyla PAPP-A ve serbest β hCG tayini istendi. Gebelik haftasına göre düzeltilmiş PAPP-A değeri MoM cinsinden hesaplandı. Çeşitli düzeltilmiş PAPP-A (MoM) değerlerindeki olguların dağılımı tablo5’de gösterildi.

Tablo5: Çeşitli PAPP-A değerlerindeki olgu sayılarının dağılımı



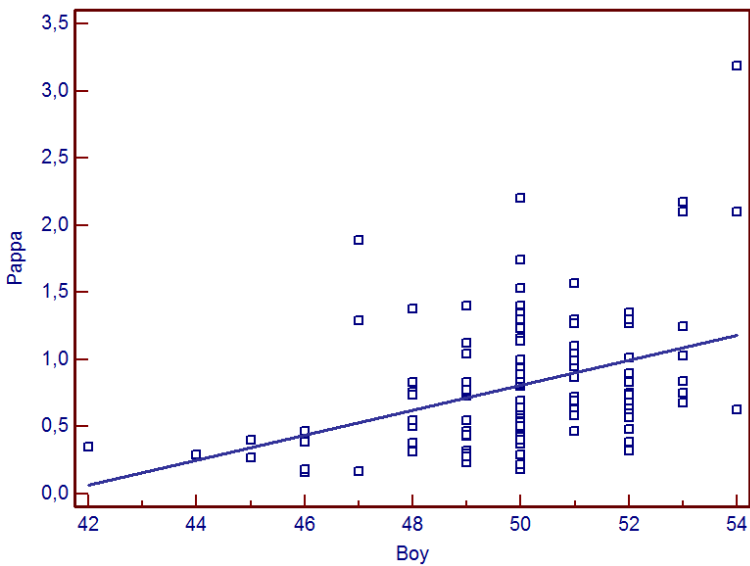
Doğum kilosu ve boyu ile düzeltilmiş PAPP-A değeri arasındaki ilişki tablo 6 ve 7'de gösterildi. Doğum kilosu ve boyu düzeltilmiş PAPP-A'nın MoM cinsinden değeri ile orantılı olarak artmaktaydı.

Tablo 6: Düzeltmiş PAPP-A değeri (MoM) ile doğum kilolarının dağılımı



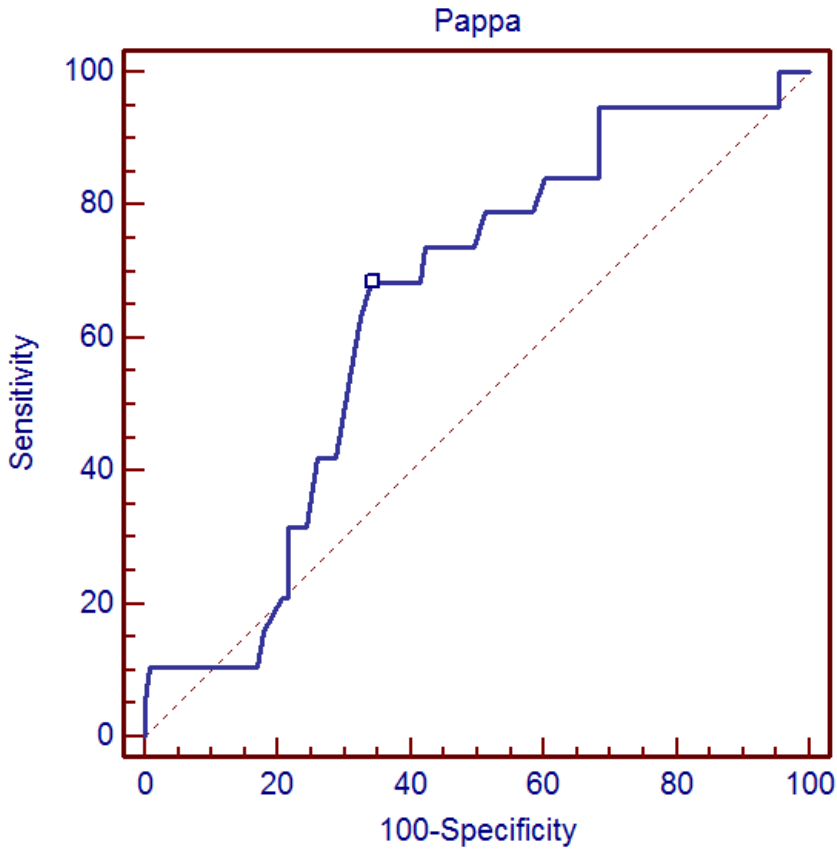
Düzeltmiş PAPP-A değeri ile doğum kilosu arasındaki korelasyon değeri $r = 0.265$ idi (%95 CI 0.098-0.45, $P=0.0026$).

Tablo7: Düzeltmiş PAPP-A (MoM) değeri ile doğum boylarının dağılımı



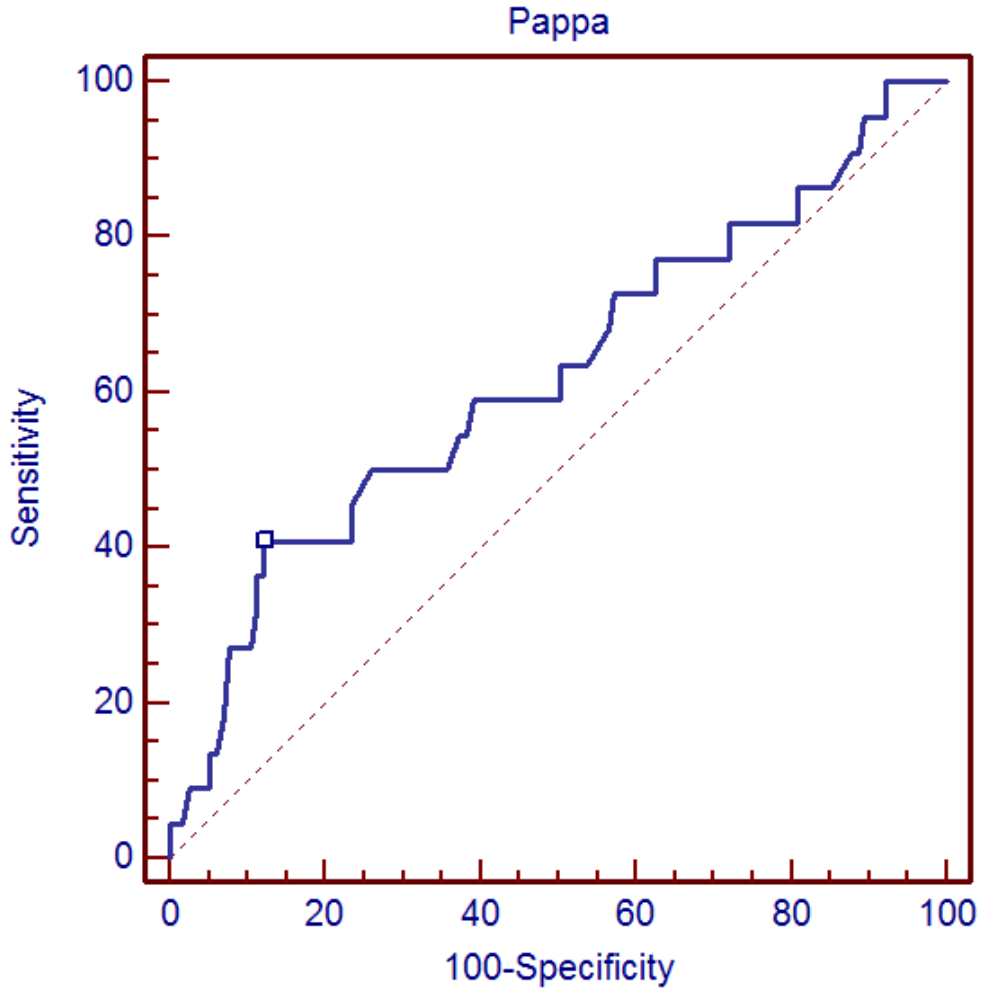
Düzeltilmiş PAPP-A değeri ile doğum sırasındaki boy arasındaki korelasyon değeri $r = 0.39$ idi (%95 CI 0.23-0.53, $P < 0.0001$)

Doğum sırasındaki gebelik haftasına göre doğum kilosu 10. persantilin altında olan olgular belirlendi. SGA bebek ile düzeltilmiş PAPP-A değeri arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere ROC eğrisi çizildi. Bu egride AUC değeri 0.647 olarak bulundu. Düzeltilmiş PAPP-A değeri < 0.55 MOM sınır alındığında SGA gelişebilecek olan olgular, %68.42 duyarlılık ve %65.77 özgülük ($P = 0.02$) ile belirlenebilmekteydi.



Figür 1: Düzeltilmiş PAPP-A MoM değeri ile SGA bebeği ilişkilendiren ROC eğrisi

Çeşitli gebelik komplikasyonları (erken doğum 8 olgu, abortus veya ölü doğum 7 olgu, gebeliğe bağlı hipertansiyon 7 olgu) 22 olguda izlendi. düzeltilmiş PAPP-A değerinin komplikasyonlar ile ilişkisini belirlemek üzere ROC eğrisi oluşturuldu. Bu egride AUC değeri 0.62 olarak bulundu. düzeltilmiş PAPP-A değeri <0.37 sınır olarak alındığında gebelik komplikasyonlarını %40,91 duyarlılık, %87,83 özgüllük ile (P= 0.047) öngörülebileceği tespit edildi.



Figür 2: Düzeltilmiş PAPP-A ve gebelik komplikasyonlarını ilişkilendiren ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Fetüsün gelişimi sırasında içinde bulunduğu ortam hayatta kalabilmesi ve uzun dönemde sağlığını koruyabilmesi için önem taşımaktadır. Fetüsün normal gelişimi anne-plasenta ve fetüsün uygun etkileşimi ile mümkün olmaktadır. Plasenta, anne ve fetüs arasındaki madde alışverişini sağlarken, çeşitli büyüme faktörlerinin üretimini veya metabolize olmasını sağlayarak fetal gelişimi de yönlendirmektedir. Fetüsün çok büyük olması, doğumu zorlaştırarak anneyi riske atmaktadır. Küçük olması ise fetüs açısından risk teşkil eder. Fetal büyümeyi kontrol eden faktörlerin ortaya konması gelecekte küçük yenidoğanların bakımını kolaylaştırma yoluyla toplum sağlığını iyileştirebilir.

İntrauterin gelişme geriliği ve erken doğum, perinatal mortalite ve morbiditenin başlıca nedenleridir. Rutin antenatal bakımın başlıca amaçlarından biri, gebelik komplikasyonu gelişme riski taşıyan bayanları belirleyerek yakın takip planı oluşturmaktır. Geçmişte yapılan değerlendirmelerde, fetal büyümede izlenen değişkenliğin, başlıca antenatal bakımın verildiği gebeliğin ikinci yarısında olduğu savunulmaktaydı¹⁰³. Daha sonra yapılan çalışmalarda ilk trimesterde beklenenden küçük olan embriyo ve fetüslerin, gelişme geriliği ve erken doğum gibi komplikasyonlara daha yatkın olduğu bildirildi¹¹². Son dönemde yapılan çalışmaların sonucunda ise; erken gebelikte maternal kanda ölçülen trofoblast kaynaklı protein olan PAPP-A'nın kötü gebelik prognozunu öngörebileceği

sonucuna varılmaktadır.⁷⁴⁻⁷⁶ Smith ve arkadaşları çalışmalarında 8-14. Gebelik haftaları arasında yaptıkları PAPP-A ölçümleri sonucunda 5. Persantilin altındaki değerlere sahip olan gebelerin, intrauterin gelişme geriliği, ileri ve orta derecede erken doğum, preeklampsi ve ölü doğum açısından artmış risk taşıdığını tespit ettiler. Bulgularına dayanarak ilk ve erken ikinci trimesterde trofoblastlarda bulunan IGF sisteminin kontrolünün gebeliğin prognozunu belirlemede anahtar rol oynayabileceğini öne sürdüler. Biz ise çalışmamızda olgu sayımızın azlığı nedeniyle çeşitli komplikasyonların (erken doğum, abortus, ölü doğum, gebeliğe bağlı hipertansiyon) geliştiği olguları bir grupta topladık. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda düzeltilmiş PAPP-A değeri < 0.37 MoM sınır olarak alındığında gebelik komplikasyonlarının % 40.91 duyarlılık, % 87.83 özgüllük ile ($P= 0.047$) öngörülebileceğini tespit ettik.

Krantz ve arkadaşları 8012 gebe üzerinde yaptıkları bir çalışma sonucunda, serbest β hCG, PAPP-A ve NT değerlerinin her birinin ekstrem seviyelerinin kötü gebelik prognozu ile ilişkili olabileceğini bildirdiler⁷⁷. Aynı çalışmada PAPP-A değeri 10. Persantilin altında olan olgularda özellikle İUGR açısından yüksek derecede öngörü sağlanabileceği sonucuna varılmıştı. Biz de doğum sırasındaki gebelik haftasında beklenene göre doğum kilosu 10.persantilin altında olan olguları düzeltilmiş PAPP-A değerleri ile ilişkilendirdik. İstatistiksel değerlendirme sonucunda < 0.55 MoM değeri sınır alındığında SGA gelişebilecek olan olgular, % 68.42 duyarlılık ve % 65.77 özgüllük ile ($P= 0.02$) belirlenebilmekteydi.

Pregnancy-associated protein A (PAPP-A), gebelik sırasında maternal kana plasenta ve desidua tarafından üretilerek salgılanır⁵⁵. Trofoblast kaynaklı bu proteinin ilk trimesterde

üretimini etkileyen faktörler ayrıca araştırılmalıdır. PAPP-A, proteaz olması sebebi ile IGFBP-4'ü parçalayarak lokal IGF miktarını artırarak büyümeyi teşvik etmektedir¹⁸. IGF'lerin trofoblast kültürlerinde glukoz ve aminoasid alımını kontrol ettikleri¹⁰⁴ ve desiduanın trofoblastlar tarafından invazyonunun otokrin ve parakrin kontrolü sırasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir¹²². Yapılan fare çalışmaları PAPP-A geninin bloke edilmesinin fetal gelişimin %40 azalması ile sonuçlandığını göstermiştir¹⁹.

Canini ve arkadaşları ilk trimester PAPP-A değerleri ile doğum kilosu arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmanın sonuçlarını yakın zamanda yayınladılar¹⁴⁹. Normal kontrollerle karşılaştırıldığında SGA olan bebeklerde PAPP-A değeri anlamlı olarak düşük iken, LGA olanlarda anlamlı olarak yüksek idi. Doğum kilosu persantilleri ile düzeltilmiş PAPP-A değerleri arasında pozitif ilişki mevcuttu (Spearman korelasyon katsayısı 0.192, $P < 0.001$). Biz de kendi çalışmamızda doğum kilosu ile düzeltilmiş PAPP-A değerini ilişkilendirdik. İstatistiksel değerlendirme sonucunda düzeltilmiş PAPP-A seviyesi ile doğum kilosu arasındaki korelasyon değeri anlamlı idi ($r = 0.265$, %95 CI 0.098-0.45, $P = 0.0026$). Bizim sonuçlarımız da literatür ile uyumlu olarak doğum kilosunun ilk trimester düzeltilmiş PAPP-A değeri ile arttığını göstermekteydi. Ayrıca doğum boyu ile düzeltilmiş PAPP-A değeri arasında da anlamlı bir korelasyon tespit ettik ($r = 0.39$, %95 CI 0.23-0.53, $P < 0.0001$).

Şenses ve arkadaşları 97 miadında yenidoğanın kordon kanı PAPP-A değeri ile doğum kilosu ve boyu arasında negatif ilişki tespit ettiklerini yaptıkları çalışma sonucunda bildirdiler¹⁵⁰. Boyu kısa olan yenidoğanların PAPP-A değerleri normal ve uzun olanlardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştu ($P = 0.022$ ve $P = 0.002$). Bu olgularda PAPP-A, IGF

konsantrasyonunu ve etkinliğini artırmak (IGF leri IGFBP-4'den ayırma yolu ile) amacıyla artmış miktarda üretiliyor olabilir. Tersine, yüksek PAPP-A seviyesi nedeniyle IGFBP-4'ün parçalanması ile büyümenin yavaşlamış da olabileceği ihtimaller arasında tartışılmıştır.

Fetal ve maternal kanda PAPP-A değerleri fetal kilo ve boy ile ilişkili görünmektedir. Bu ilişkinin araştırılması ve açıklanması bazı gebelik komplikasyonlarının da etijolojisini aydınlatılabilir. Daha büyük olgu serilerini içeren çok merkezli çalışmalar yapılarak elde edilecek sonuçlar antenatal takipte faydalı olacaktır.

6.SONUÇ

- 1) Düzeltilmiş PAPP-A < 0.55 MoM değeri sınır alındığında, SGA gelişebilecek olan olgular % 68.42 duyarlılık ve % 65.77 özgüllük ile $P= 0.02$,
- 2) Düzeltilmiş PAPP-A değeri < 0.37 MoM sınır olarak alındığında, gebelik komplikasyonlarının (erken doğum, abortus, ölü doğum, gebeliğe bağlı hipertansiyon) % 40.91 duyarlılık, % 87.83 özgüllük ile $P= 0.047$ belirlenebilmekteydi.
- 3) Düzeltilmiş PAPP-A MoM seviyesi ile doğum kilosu arasındaki korelasyon değeri anlamlı idi ($r = 0.265$, % 95 CI 0.098-0.45, $P=0.0026$) Ayrıca doğum boyu ile Düzeltilmiş PAPP-A MoM değeri arasında da anlamlı bir korelasyon tespit ettik ($r = 0.39$, %95 CI 0.23-0.53, $P<0.0001$).
- 4) Birinci trimester Down sendromu tarama testinde maternal kanda bakılan PAPP-A değerleri; doğum esnasında ki fetal kilo ve boy ile erken doğum, abortus, ölü doğum, gebeliğe bağlı hipertansiyon gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkili görünmektedir. Bu ilişkinin araştırılması ve açıklanması bazı gebelik komplikasyonlarının da etijolojisini aydınlatabilecektir. Daha büyük olgu serilerini içeren çok merkezli çalışmalar yapılarak elde edilecek sonuçlar antenatal takipte faydalı olacaktır. Down sendromu taraması için istenen ikili testin daha fazla parametrede ön görüde bulunduğu, zaman ile bunun rutin uygulamaya girip verilen test sonuçlarına da yansıtacağı ummaktayım.

7.1. ÖZET

Çalışmada biz ilk trimesterde bakılan PAPP-A değeri ile doğum kilosu arasında bir ilişki olup olmadığını, var ise bu ilişkinin bize SGA (small for gestational age) tanısı ile doğacak bebekleri tespit etmede ne kadar yardımcı olacağını ve PAPP-A değeri ile gebelik komplikasyonlarının öngörülebilirliğini araştırmayı amaçladık.

Temmuz - Aralık 2006 dönemini kapsayan retrospektif çalışmaya 391 tekiz gebe dahil edildi. Bütün verilerine ulaşılan 137 vakanın datası SSPS versiyon 15.0 ile işlendi, 254 vaka çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada immulite analizatöründe kemiluminesans metodu ile anne serumunda ölçülen ve PRISCA paket yazılım programıyla düzeltilmiş ortancanın katlarına (MoM) çevrilen PAPP-A değerleri kullanıldı.

Düzeltilmiş PAPP-A < 0.55 MoM değeri sınır alındığında, SGA gelişebilecek olan olgular % 68.42 duyarlılık ve % 65.77 özgüllük $P = 0.02$ ile, < 0.37 MoM sınır olarak alındığında, gebelik komplikasyonlarının (erken doğum, abortus, ölü doğum, gebeliğe bağlı hipertansiyon) % 40.91 duyarlılık, % 87.83 özgüllük $P = 0.047$ ile belirlenebilmekteydi. Düzeltilmiş PAPP-A MoM seviyesi ile doğum kilosu arasındaki korelasyon değeri anlamlı idi. ($r = 0.265$, % 95 CI 0.098-0.45, $P=0.0026$) Ayrıca doğum boyu ile Düzeltilmiş PAPP-A MoM değeri arasında da anlamlı bir korelasyon tespit ettik ($r = 0.39$, %95 CI 0.23-0.53, $P<0.0001$).

Birinci trimester Down sendromu tarama testinde maternal kanda bakılan PAPP-A değerleri; doğum esnasında ki fetal kilo ve boy ile erken doğum, abortus, ölü doğum, gebeliğe bağlı hipertansiyon gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkili görünmektedir.

Anahtar Kelime: İlk trimester PAPP-A, Doğum kilosu, Gebelik komplikasyonları

7.2. Abstract

Objective of the study is to establish the relationship between the first-trimester Down syndrome screening marker, pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and birth weight, the adverse pregnancy outcomes such as small for gestational age (SGA), abortus, hypertensive disorders of pregnancy, stillbirth and pre-term delivery.

A retrospective study including 391 singleton pregnancies enrolled into the programme of first-trimester combined screening for Down syndrome at Haseki Education and Research Hospital between July - December 2006. All data can be collected only from 137 pregnancies. All calculations were performed using SSPS software package 15.0 P values less than 0.05 were considered to be statistically significant. The PAPP-A was assayed on maternal serum in immulite analyser by kemiluminesans method. The results converted to adjusted MoM value by PRISA software package.

When adjusted PAPP-A MoM value take < 0.55 , we can predict SGA babies 68.42 % sensitivity 65.77 % specificity $P= 0.02$. When adjusted PAPP-A MoM value take < 0.37 , we can predict adverse pregnancy outcomes such as abortus, hypertensive disorders of pregnancy, stillbirth and pre-term delivery 40.91 % sensitivity 87.83 % specificity $P= 0.047$. It was a positive correlation between birth weight and adjusted PAPP-A MoM value ($r=0,265$, 95% CI 0.45-0.098 $p=0,0026$). Also it was a positive correlation between birth height and adjusted PAPP-A MoM value ($r=0,39$, 95% CI 0.23-0.53 $p=0,0001$)

There was correlation between adjusted PAPP-A MoM value and birth weight, birth height and adverse pregnancy outcomes such as small for gestational age (SGA), abortus, hypertensive disorders of pregnancy, stillbirth and pre-term delivery.

Key Words: First trimester PAPP-A, Fetal growth, Adverse pregnancy outcome.

8.KAYNAKLAR

01. Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. Clin Lectures and Reports, London Hospital 1866;3:259-62.
02. Balcı S. Kromozom Hastalıkları. Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG. (Ed.) / Beksaç MS, Demir N, Koç A (Koordinatörler). obstetrik; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara: Medical Network, 2001: 149-156.
03. Lister TJ, Frota O: Recurrence risks for Down syndrome. Hum Genet. 1980; 55: 203-8.
04. Van de Velde E, Staquet MR, Breynaert R, Walbaum R, Saint Aubert P, Farriaux JP. Ladescendance des meres trisomiques 21 J Genet Hum 1973; 21:187.
05. Grandjean H. Sarramon MF: Femur/foot length ratio for detection of Down syndrome. Results of a multicenter prospective study. Am J Obstet Gynecol. 1995; 173: 16-9.
06. Bahado RO ve ark: Fetuses with Down syndrome have disproportionately shortened frontal lobe dimensions on USG examination. Am J Obstet Gynecol. 1992; 167: 1009-14.
07. Stenman U.H, Tiitinen A, Alfthan H ve ark. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG Human Reproduction Update, 2006:12,769–784
08. Tanrıverdi HA, Çınar E. Brinci Trimester Tarama Testleri. Ed: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi. 2004: 247-264.
09. Lin TM, Halbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S, Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins, Am. J. Obstet. Gynecol. 118 (1974) 223–236.
10. 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. 341 (1999) 461–467.
11. Conover CA, Kiefer MC, Zapf J, Posttranslational regulation of insulin-like growth factor binding protein-4 in normal and transformed human fibroblasts: insulin-like growth factor dependence and biological studies, J. Clin. Invest. 91 (1993) 1129– 1137.
12. Durham SK, Kiefer MC, Riggs BL, Conover CA, Regulation of insulin-like growth factor binding protein 4 by a specific insulin-like growth factor binding protein 4 proteinase in normal human osteoblast-like cells: implications in bone cell physiology, J. Bone. Miner. Res. 9 (1994) 111–117.

13. Parker A, Gockerman A, Busby WH, Clemmons DR, Properties of an insulin-like growth factor-binding protein-4 protease that is secreted by smooth muscle cells, *Endocrinology* 136 (1995) 2470–2476.
14. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT ve ark, 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* 96 (1999) 3149–3153.
15. Byun D, Mohan S, Yoo M ve ark, Pregnancy-associated plasma protein-A accounts for the insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 (IGFBP-4) proteolytic activity in human pregnancy serum and enhances the mitogenic activity of IGF by degrading IGFBP-4 in vitro, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86 (2001) 847–854.
16. Bayes-Genis A, Schwartz RS, Lewis DA ve ark, Insulin-like growth factor binding protein-4 protease produced by smooth muscle cells increases in the coronary artery after angioplasty, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 21 (1999) 335–341.
17. Conover CA, Oxvig C, Overgaard MT ve ark. Evidence that the insulin-like growth factor binding protein-4 protease in human ovarian follicular fluid is pregnancy associated plasma protein-A, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84 (1999) 4742–4745.
18. 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.* 87 (2002) 2359–2366.
19. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT ve ark. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein-A is a critical growth regulatory factor during fetal development, *Development* 131 (2003) 1187–1194.
20. Silahtaroglu AN, Tumer Z, Kristensen T ve ark. Assignment of the human gene for pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) to 9q33.1 by fluorescence in situ hybridization to mitotic and meiotic chromosomes, *Cytogenet. Cell. Genet.* 62 (1993) 214–216.
21. Pilz A, Woodward K, Povey S, Abbott C, Comparative mapping of 50 human chromosome 9 loci in the laboratory mouse, *Genomics* 25 (1995) 139–149.
22. Overgaard MT, Sorensen ES, Stachowiak D ve ark., Complex of pregnancy-associated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein, *J. Biol. Chem.* 278 (2003) 2106–2117.

23. Kristensen T, Oxvig C, Sand O ve ark Amino acid sequence of human pregnancy-associated plasma protein-A derived from cloned cDNA, *Biochemistry* 33 (1994) 1592–1598.
24. Haaning J, Oxvig C, Overgaard MT ve ark Complete cDNA sequence of the preproform of human pregnancy-associated plasma protein-A: evidence for expression in the brain and induction by cAMP, *Eur. J. Biochem.* 237 (1996) 159–163.
25. Boldt HB, Glerup S, Overgaard MT ve ark Definition, expression, and characterization of a protein domain in the N-terminus of pregnancy-associated plasma protein-A distantly related to the family of laminin G-like models, *Protein Expr. Purif.* 48 (2006) 261–273.
26. Overgaard MT, Haaning HJ, Boldt HB ve ark., Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein-A and identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibitor, *J. Biol. Chem.* 275 (2000) 31128–31133.
27. Soe R, Overgaard MT, Thomsen AR ve ark. Expression of recombinant murine pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and a novel variant (PAPP-Ai) with differential proteolytic activity, *Eur. J. Biochem.* 269 (2002) 2247–2256.
28. Mazerbourg, Zapf J, Bar RS ve ark. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 proteolytic degradation in bovine, equine, and porcine preovulatory follicles: regulation by IGFs and heparin-binding domain-containing peptides, *Biol. Reprod.* 63 (2000) 390–400.
29. Deutzmann R, Huber J, Schmetz KA ve ark Structural study of long arm fragments of laminin: evidence for repetitive C-terminal sequences in the A-chain, not present in the B-chains, *Eur. J. Biochem.* 177 (1988) 35–45.
30. Rudenko G, Hohenester E, Muller YA, LG/LNS domains: multiple functions – one business end? *Trends Biochem. Sci.* 26 (2001) 363–368.
31. Boldt HB, Overgaard MT, Laursen LS ve ark. Mutational analysis of the proteolytic domain of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): classification as a metzincin, *Biochem. J.* 358 (2001) 359–367.
32. Stocker W, Grams Baumann FU ve ark. The metzincins: topological and sequential relations between the astacins, adamalysins, serralytins, and matrixins (collagenases) define a superfamily of zinc-peptidases, *Protein Sci.* 4 (1995) 823–840.
33. Butler GS, Tam EM, Overall CM, The canonical methionine 392 of matrix metalloproteinase 2 (gelatinase A) is not required for catalytic efficiency or structural integrity, *J. Biol. Chem.* 279 (2004) 15615–15620.

34. Overgaard MT, Boldt HB, Laursen LS ve ark. Pregnancy-associated plasma protein-A2 (PAPP-A2), a novel insulin-like growth factor-binding protein-5 proteinase, *J. Biol. Chem.* 276 (2001) 21849–21853.
35. Tallant C, Garcia-Castellanos R, Seco J ve ark. Molecular analysis of ulilysin, the structural prototype of a new family of metzincin metalloproteases, *J. Biol. Chem.* 281 (2006) 17920–17928.
36. Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ, Notch signaling: cell fate control and signal integration in development, *Science* 284 (1999) 770–776.
37. Aster JC, Simms WB, Zavala-Ruiz Z, ve ark. The folding and structural integrity of the first LIN-12 module of human notch1 are calcium-dependent, *Biochemistry* 38 (1999) 4736–4742.
38. Boldt HB, Kjaer-Sorensen K, Overgaard MT ve ark. The Lin12-notch repeats of pregnancy-associated plasma protein-A bind calcium and determine its proteolytic specificity, *J. Biol. Chem* 279 (2004) 38525–38531.
39. Reid KB, Day AJ, Structure-function relationships of the complement components, *Immunol. Today* 10 (1989) 177–180.
40. Soares DC, Gerloff DL, Syme NR ve ark. Large-scale modelling as a route to multiple surface comparisons of the CCP module family, *Protein Eng. Des. Sel.* 18 (2005) 379–388.
41. Laursen LS, Overgaard MT, Weyer K ve ark. Cell surface targeting of pregnancy-associated plasma protein A proteolytic activity. Reversible adhesion is mediated by two neighboring short consensus repeats, *J. Biol. Chem.* 277 (2002) 47225–47234.
42. Ortiz CO, Chen BK, Bale LK ve ark. Transforming growth factor- β regulation of the insulin-like growth factor binding protein-4 protease system in cultured human osteoblasts, *J. Bone Miner. Res.* 18 (2003) 1066–1072.
43. Conover CA, Durham SK, Zapf J, Masiarz FR, Kiefer MC, Cleavage analysis of insulin like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 proteolysis and expression of protease-resistant IGF binding protein-4 mutants, *J. Biol. Chem.* 270 (1995) 4395–4400.
44. Jia D, Heersche JNM, Pregnancy-associated plasma protein-A proteolytic activity in rat vertebral cell cultures: stimulation by dexamethasone – a potential mechanism for glucocorticoid regulation of osteoprogenitor proliferation and differentiation, *J. Cell. Physiol.* 204 (2005) 848–858.

45. Irwin JC, Dsupin BA, Giudice LC, Regulation of insulin-like growth factor-binding protein-4 in human endometrial stromal cell cultures: evidence for ligand-induced proteolysis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80 (1995) 619–626.
46. Byun D, Mohan S, Kim C ve ark. Studies on human pregnancy-induced insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 proteases in serum: determination of IGF II dependency and localization of cleavage site, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85 (2000) 373–381.
47. Durham SK, De Leon DD, Okazaki R ve ark. Regulation of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 availability in normal human osteoblast-like cells: role of endogenous IGFs, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80 (1995) 104–110.
48. Chernausek SD, Smith CE, Duffin KL ve ark. Proteolytic cleavage of insulin-like growth factor binding protein 4 (IGFBP-4), *J. Biol. Chem.* 270 (1995) 11377–11382.
49. Monget P, Mazerbourg S, Delpuech T ve ark. Pregnancy-associated plasma protein-A is involved in insulin-like growth factor binding protein-2 (IGBP-2) proteolytic degradation in bovine and porcine preovulatory follicles: identification of cleavage site and characterization of IGFBP-2 degradation, *Biol. Reprod.* 68 (2003) 77–86.
50. Kumar A, Mohan S, Newton J ve ark. Pregnancy-associated plasma protein-A regulates myoblast proliferation and differentiation through an insulin-like growth factor-dependent mechanism, *J. Biol. Chem.* 280 (2005) 37782–37789.
51. Rivera GM, Fortune JE, Selecton of the dominant follicle and insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: evidence that pregnancy-associated plasma protein A contributes to proteolysis of IGF binding protein5 in bovine follicular fluid, *Endocrinology* 144 (2003) 437–446.
52. Laursen LS, Overgaard MT, Soe R ve ark. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A, *FEBS Lett.* 504 (2001) 36–40.
53. Bergmann U, Tuuttila A, Stetler-Stevenson WG, Tryggvason K, Autolytic activation of recombinant human 72 kilodalton type IV collagenase, *Biochemistry* 34 (1995) 2819–2825.
54. Resch ZT, Chen BK, Bale LK ve ark. Pregnancy-associated plasma protein A gene expression as a target of inflammatory cytokines, *Endocrinology* 145 (2004) 1124–1129.

55. Sun IY, Overgaard MT, Oxvig C, Giudice LC. Pregnancy-associated plasma protein A proteolytic activity is associated with the human placental trophoblast cell membrane. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87,5235–5240
56. Conover CA, Chen BK, Resch ZT, Regulation of pregnancy-associated plasma protein-A expression in cultured human osteoblasts, *Bone* 34 (2004) 297–302.
57. Mohan S, Linkhart TA, Jennings JC, Baylink DJ. Identification and quantification of four distinct growth factors stored in human bone matrix, *J. Bone Miner. Res.* 2 (1987) 44–47.
58. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E, Cyclic AMP induces insulin-like growth factor I synthesis in osteoblast-enriched cultures, *J. Biol. Chem.* 265 (1990) 15353–15356.
59. Mohan S, Bautista CM, Wergedal J, Baylink DJ, Isolation of an inhibitory insulin-like growth factor (IGF) binding protein from bone cell-conditioned medium: a potential local regulatory of IGF action, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86 (1989) 8338–8342.
60. Conover CA, Bale LK, Harrington SC ve ark. Cytokine stimulation of pregnancy-associated plasma protein A expression in human coronary artery smooth muscle cells: inhibition by resveratrol, *Am. J. Physiol.* 290 (2006) C183–C188.
61. 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* 147 (2006) 5634–5640.
62. 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.* 88 (2003) 4465–4471.
63. Bonno M, Oxvig C, Kephart GM ve ark., 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.* 71 (1994) 560–566.
64. 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.* 85(2000)4916–4920.

65. Mazerbourg S, Overgaard MT, Oxvig C ve ark. In equine ovarian follicles: involvement in IGF binding protein-4 proteolytic degradation and mRNA expression during follicular development, *Endocrinology* 142 (2001) 5243–5253.
66. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT ve ark. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes, *N. Engl. J. Med.* 345 (2001) 1022–1029.
67. 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.* 47 (2006) 2201–2211.
68. 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* 345 (1990) 78–80.
69. Burns JL, Hassan AB, Cell survival and proliferation are modified by insulin-like growth factor II between days 9 and 10 of mouse gestation, *Development* 128 (2001) 3819–3830.
70. Leighton PA, Ingram RS, Eggenschwiler J ve ark. Disruption of imprinting caused by deletion of the H19 gene region in mice, *Nature* 375 (1995) 34–39.
71. 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.* 186 (2005) 325–331.
72. Auw Yang KG, Schwab J, Clemens V ve ark. The influence of TGF- β on the mRNA levels of IGFBP-4-PAPP-A during periosteal chondrogenesis, *Trans. Orthop. Res. Soc.* 28 (2003) 622.
73. Miller BS, Bronk JT, Nishiyama T ve ark. Absence of PAPP-A causes delayed fracture healing in mice, in: *Proceedings of the 86th Endocrine Society Meeting*, June 16–19, 2004, New Orleans, LA, p. 492
74. Ong CY, Liao AW, Spencer K ve ark. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000;107,1265–1270
75. Smith GCS, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Cameron AD, Connor JM, Dobbie R. First-Trimester Placentation and the Risk of Antepartum Stillbirth. *JAMA.* 2004;292:2249-2254

76. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA ve ark. 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*, April 2002, 87(4):1762–1767
77. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL ve ark for the First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group . Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-*b*, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2004) 191, 1452e8
78. 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.* 27 (2006) 1678– 1684.
79. 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.* 38 (2005) 180–182.
80. Qin QP, Kokkala S, Lund J ve ark. Molecular distinction of circulating pregnancy-associated plasma protein A in myocardial infarction and pregnancy, *Clin. Chem.* 51 (2005) 75–83.
81. Coşkun A, Özdemir I, Yavuz O, Güler S, Şahin IE. In vitro stability of pregnancy-associated plasma protein A. *J Turkish German Gynecol Assoc* 2005;6,235–7.
82. Ville Y, Lalondrelle C, Doumerc S ve ark First trimester diagnosis of nuchal anomalies: significance and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992;2,314-6
83. KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992;340:704-7
84. Snijders RJM, Sebire NJ, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diag Ther* 1995;10,356–67.
85. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW ve ark. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ* 1988;297:883-7.
86. 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.

87. 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.
88. Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BJOG* 1994;101: 782–6.
89. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal 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.
90. Valien Y, Rapakko K, Kokkonen H ve ark. Clinical first-trimester routine screening for Down syndrome in singleton pregnancies in northern Finland *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:278.e1-278.e5
91. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks: A prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20,219–25.
92. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191,45–67.
93. Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.
94. Drugan A, Johnson MP, Evans MI. Principle of inheritance in Evans MI (Ed) *Reproductive Risks and prenatal Diagnosis*. Appleton & Lange. Connecticut, 1992; 3-24.42.
95. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre Project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.
96. Knapp RG, Miller III MC *Clinical epidemiology and biostatistics* Harwal publishing Co middle east edition Penilvanya 1992:7-8
97. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free b-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13,231–7.
98. Spencer K, Crossley JA, Aitken DA ve ark Second-trimester levels of pregnancy-associated plasma protein-A and free beta-hCG in pregnancies with trisomy 13. *Prenat Diagn* 2005;5,358,61

99. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003;7:1–77.
100. Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003;361:835–6.
101. Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First- and second-trimester evaluation of risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *SMFM* 2004, Abstract 1.
102. Orlandi F, Damiani T, Hallahan TW, First-trimester screening for fetalaneuploidi: biochemistry and nuchal translucency *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1997: 10, 381-385
103. 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.
104. 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
105. Mark M, Rijli FM, Chambon P. Homeobox genes in embriyogenesis and pathogenesis. *Pediatr Res.* 1997: 42,421–429.
106. Garn SM, Pesich SD. Relationship between various maternal body mass measures and size of the newborn. *Am J Clin Nutr*; 36: 664–669, 1982.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. Pinchas C, Fielder PJ, Yukihuro H, Frich H, et al. Clinical aspects of insulin-like growth factor binding proteins. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1991: 124,72.
111. D' Ercole AJ. Insulin-like growth factors and their receptors in growth. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1996: 25,573.
112. 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

113. 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.
114. Clayton P.E. Investigation of the poorly growing child. In: Wass JAH and Shalet SM (eds) Endocrinology and Diabetes Oxford: Oxford University Pres. 2002: 1001–1008.
115. Gianotti L, Lanfranco F, Ramunni J ve ark. GH/IGF I axis in anorexia nervosa. Eat Weight Disord. 2002: 2,94-105.
116. 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.
117. Reiter EO and Rosenfeld RG. Normal and aberrant growth In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, and Larsen PR (eds). Williams Textbook of Endocrinology (9th ed). Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1998: 1427–1505.
118. Ghrelin: endocrine and non-endocrine actions. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002: 5 (Suppl.15): 1219–1227.
119. Ghio E, Arvat E, Giordano, et al. Biologic activities of growth hormone secretagogues in humans. Endocrine. 2001;44, 87–93.
120. 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.
121. Broglio, F, Goltera C, Arvat E and Chio E: Endocrine and non-endocrine actions of ghrelin, Horm Res. 2003 109–117.
- 122 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.
123. Rosenfeld RG: An endocrinologist's approach to the growth hormone-insulin like growth factor axis. Acta Pediatr Suppl. 1997;423,17–19.
124. Ferry RJ Jr, Cerri RW. and Coken P. Insulin -like growth factors binding proteins: New, fonctions, Hor Res; 1999: 51: 53- 67.
125. Postel- Vinay Mc. Growth hormone binding protein: biological significance, Acta Paediatrica.1996: 85(Suppl 417) 98–101.
126. Clemmons DR. Insuline-like growth factors- 1 and its binding proteins. In: DeGroot LJ and Jameson JL (eds). Endocrinology (4th ed) vol 1 Philadelphia: W.B. Saunders Co. 2001: 439-460.
127. Rajon R, Katz L. Nunn S, Solberg P, Beers T and Cohen P. IGFBP proteasesfunctional regulators of cell growth. Prog. Growth Factors Res; 1996: 6: 273–284.

128. 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.
129. 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
130. Dayıcioğlu V, Özden S, Oral B: Help sendromu (Derleme) Zeynep Kamil Tıp Bülteni. 1997;29-1,71-86.
131. Thomson NF, Thorton S, Clark JF: The effects of placental extracts from normotensive and preeclamptic women on vasoconstriction and oxidative metabolism; Am. J.Obstet. Gynecol. 2000;183:206-210.
132. Garovic VD. Hypertension in pregnancy. Diagnosis and treatment; Mayo Clin Proc 2000;75,1071-1076.
133. 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
134. Abuelo JG: Validity if dipstick analysis as a method of screening for proteinuria in pregnancy. Am j Obstet Gynecol 1992; 176:1654.
135. Kuo VS, Koumantakis G, Gallery ED: Proteinuria and assesment in normal and hypertensive pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992;167:723.
136. 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.
137. Slverman BL. Longterm prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. Diabetes 1991;40 (2):121-125
138. 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
139. Gardosi J,Chang A,Kalyan B,Sahota D,Symonds EM. Customized antenetal growth charts. Lancet. 1992: 339,303.
140. Seeds JW. İmpaired fetal growth: Definition and clinical diagnosis. Obstet Gynecol. 1984:64,303.
141. 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.

142. Wilkins-Haug L, Roberts DJ, Morton CC. Confined placental mosaicism and intrauterine growth retardation: a case control analyses of placentas at delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172,44-50
143. Wenstrom KD, Owen J, Boots LR, Dubard MD. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome. *A J Obstet Gynecol.* 1994: 171,1038.
144. 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.
145. Houlton MCC, Marivate M, Philpott RH. The prediction of fetal growth retardation in twin pregnancy. *Br J Obstet Gynecol.* 1981: 88,264.
146. 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
147. Pernol M.L. *Obstetric & jinekoloji Barış kitap evi.* 1994:362
148. Hopkins J. *Jinekoloji ve obstetrik el kitabı Atlas Kitapçılık.* 2005:120
149. Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto CG, Venturini PL, Biasio PD. Association between birth weight and first-trimester free b-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Jan Fertil and Ster.* 2008: vol89, no1, 174-178
150. Şenses DA, Coşkun A, Kiseli M, Berberoğlu M, Kandemir Ö, Yalvaç S, Duran S. Is there a relationship between cord blood pregnancy-associated plasma protein-A and birth weight and length? *Early Hum Dev* 2007: 83,479-482

PRISCA
Prenatal Tarama Testi
Hasta Bilgi Formu

Hasta Adı Soyadı	
Protokol Numarası	
Doğum Tarihi (Gün – Ay – Yıl)	
Kilo	
Serum Alınış Tarihi	
Diabet	Hayır <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/>
Sigara kullanımı	Hayır <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Günlük içilen adet
İkiz gebelik	Hayır <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/>
Anencephaly	Hayır <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/>
Tüp Bebek	Hayır <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/>

ULTRASON DEĞERLERİ – GEBELİK HAFTASI

Ultrason Tarihi (Gün – Ay – Yıl)	
Biparietal Çap (BPD)	
Crown – Rump Uzunluğu (CRL)	
Nuchal Translucency (NT)	
Ultrasona Göre Gebelik Haftası	Hafta + Gün

Son Adet Tarihi (Gün – Ay – Yıl)	
Siklus Uzunluğu	Gün
Hamile kalındığı gün (Gün–Ay–Yıl)	
Beklenen Doğum Günü (Gün–Ay–Yıl)	