

**İlk Trimester Maternal Serum PAPP-A, Serbest B-Hcg Değerleri ve Hematolojik Parametrelerin Preeklampsi ile İlişkisi.**  
**Relationship Between First Trimester Maternal Serum PAPP-A, Free B-Hcg And Haematological Parameters and Preeclampsia.**

**<sup>1</sup>Bülent Çakmak, <sup>1</sup>Fulya Zeynep Metin, <sup>1</sup>Mehmet Can Nacar, <sup>1</sup>Zeki Özsoy, <sup>1</sup>Selim Gülücü, <sup>1</sup>İsmail Sağ**

<sup>1</sup>Gaziosmanpaşa Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı

**Yazışma Adresi:**

**Yrd. Doç. Dr. Bülent  
Çakmak**

Gaziosmanpaşa Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı

Ali Şevki Erek Yerleşkesi,  
60100, Merkez, Tokat.

**Fax:** 03562122142

**Tel:**05335726978

**e-mail:**

drbulentcakmak@hotmail.com

**Özet**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, ilk trimester maternal serum gebelikle ilişkili plazma protein A (PAPP-A), serbest beta-human koryonik gonadotropin (sβ-hCG) değerleri ve hematolojik parametrelerin preeklampsi ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2011 – Aralık 2012 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinde doğum yapan preeklampsi tanılı 26 gebe ve kontrol grubu olarak benzer obstetrik özelliğe sahip 26 gebe çalışmaya dahil edildi. İlk trimesterde serum PAPP-A ve sβ-hCG değerleri ile kan hemoglobin ve trombosit değerleri iki grup arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Preeklampsi grubunda serum PAPP-A değerleri kontrol grubuna göre daha düşük saptandı (1.4±0.7 ve 0.9±0.3 MoM) (p<0.05). Serum sβ-hCG değerleri açısından iki grup arasında fark saptanmadı. Hemoglobin ve trombosit değerleri preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu (p<0.05).

**Sonuç:** İlk trimester maternal serum düşük PAPP-A değeri preeklampsi için önemli bir risk faktörüdür.

**Anahtar kelimeler:** β-hCG, PAPP-A, preeklampsi.

## Abstract

**Objectives:** The aim of this study was to investigate relationship between pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A), free beta-human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) and haematological parameters and preeclampsia.

**Material and Methods:** Twenty-six pregnant women with preeclampsia and 26 pregnant women as control who had similar obstetrical features and gave birth between January 2011 and December 2012 at a university hospital were included to the study. PAPP-A,  $\beta$ -hCG, haemoglobin levels and platelet counts were compared between the two groups.

**Results:** The PAPP-A value in preeclampsia group was lower than control ( $1.4\pm 0.7$  vs.  $0.9\pm 0.3$  MoM) ( $p<0.05$ ). There was no significant difference between the two groups for  $\beta$ -hCG value. Haemoglobin levels and platelet counts were found lower in preeclampsia group when compared control group ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** First trimester maternal serum low PAPP-A value is an important risk factor for preeclampsia.

**Keywords:**  $\beta$ -hCG, PAPP-A, preeclampsia.

## Giriş

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon, proteinüri ve ödem ile

karakterize, tüm gebeliklerin yaklaşık %2-3'ünü komplike eden bir hastalıktır (1). Maternal - fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Preeklampsi, etyolojisi günümüzde halen kesin olarak bilinmemekle birlikte; plasenta ilişkili bir hastalık olup bozulmuş prostoglandin ( $PGI_2$ ) - tromboksan ( $TXA_2$ ) dengesi sonucunda maternal vasküler disfonksiyona yol açarak vücutta multisistemik tutulumu neden olmaktadır (2). Preeklampsi için yüksek riskli hastaların önceden tespiti hastalık gelişiminin önlenmesi açısından önem taşımaktadır. Özellikle son yıllardaki yayınlar, erken gebelik haftalarında başlanan asetil salisilik asit (ASA) ile hastalık gelişiminin %50-90 oranlarda azaldığını göstermiştir (3-5).

Gebelikle ilişkili plazma protein A (PAPP-A) ve serbest beta-human koryonik gonadotropin ( $s\beta$ -hCG) trofoblastlardan salgılanan glikoproteinler olup birinci trimester Down sendromu tarama testinde biyokimyasal belirteç olarak kullanılmaktadır. PAPP-A ile  $s\beta$ -hCG'nin kromozomal anomali tarama testi olması yanında birçok çalışmada ilerleyen gebelik haftalarında ortaya çıkan komplikasyonlarının öngörüsünde de araştırılmış ve kullanılabilirliği gündeme gelmiştir (6,7). Preeklampsinin plasenta ile olan ilişkisi ve PAPP-A ile  $s\beta$ -hCG'nin

trofoblastlardan salgılanması bu belirteçlerin preeklampsi öngörüsünde kullanımını gündeme getirmiştir. Yapılan çalışmalarda, özellikle düşük PAPP-A seviyelerinin preeklampsi ile yakın ilişkili olabileceği belirtilmiştir (8,9). Bu çalışmanın amacı, ilk trimester maternal serum PAPP-A,  $\beta$ -hCG değerleri ve hematolojik parametrelerin preeklampsi ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

## **Gereç ve Yöntem**

Çalışmaya, Ocak 2011 – Aralık 2012 tarihleri arasında bir üniversite hastanesi kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde antenatal takiplerini yaptıran gebelerden ilk trimester Down sendromu tarama testi yaptıran ve doğumu aynı hastanede gerçekleşmiş olan, preeklampsi tanısı konulan 26 gebe ile kontrol grubu olarak aynı yaş ve obstetrik özelliğe sahip 26 gebe dahil edildi. Preeklampsi tanısı, gebeliğin 20. haftasından sonra 6 saat arayla ölçülen arteriyel kan basıncının 140/90mmHg üzerinde olması ve 24 saatlik idrarda 300mg üzerinde veya dipstickte +2 proteinüri varlığı olarak tanımlandı ve uygulandı (10). Kromozomal veya konjenital yapısal anomali ya da genetik hastalık saptanan olgular, çoğul gebelikler ve gebelikten önce bilinen sistemik hastalığı olan gebeler çalışma dışı bırakıldı. Gebelerin dosya bilgilerinden ilk

trimesterde bakılan serum PAPP-A ve  $s\beta$ -hCG değerleri ile periferik kan hemoglobin ve trombosit değerleri elde edildi. Elde edilen sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldı.

İlk trimester Down sendromu tarama testi gebelik haftası 11<sup>+0</sup> - 13<sup>+6</sup> hafta arasında yani fetus baş-popo mesafesi (CRL) 45-84 mm arasında iken yapıldı. Tüm gebelere ultrasonografi yapılarak CRL ve ense kalınlığı (NT) ölçümü yapıldı. Venöz yoldan periferik kan alınarak PAPP-A,  $s\beta$ -hCG ve tam kan sayımı yapıldı. PAPP-A ve  $s\beta$ -hCG değerleri için gebelik yaşı ve maternal ağırlığa göre medyan katsayıları (Multiples of Median, MoM) hesaplandı.

Hesaplamalar hazır istatistiksel yazılım ile yapıldı (PAWS Statistics version 18, SPSS inc.). İstatistiksel karşılaştırmalarda parametrik ve non-parametrik değerler için sırasıyla t-test ve Pearson ki-kare testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (n; %), sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (ort $\pm$ SD) olarak gösterildi. P < 0.05 istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

## **Bulgular**

Preeklampsi ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve fetal ultrasonografi bulguları Tablo-1'de

verilmiştir. Preeklampsi grubunda maternal ağırlığın ve fetal NT ölçüm değerinin daha yüksek olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Diğer demografik özellikler açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Çalışmaya alınan hiç bir gebede sigara içme öyküsü ve yardımcı üreme tekniği (IVF) ile gebelik mevcut değildi. Her iki gruptan birer gebede gestasyonel diabetes ve birer gebede de gestasyonel hipertansiyon geliştiği saptandı ( $p>0.05$ ).

Preeklampsi grubunda serum PAPP-A MoM değerleri kontrol grubuna göre daha düşük tespit edildi ( $1.4\pm 0.7$  vs  $0.9\pm 0.3$ ;  $p=0.004$ ). Serum s $\beta$ -hCG değerleri açısından iki grup arasında fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). İlk trimester hemoglobin değerleri ve trombosit sayısı preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo-2).

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri ve ultrasonografi sonuçları

Özellik	Preeklampsi (-)	Preeklampsi (+)	p
Yaş (yıl)	28.2 $\pm$ 4.6	29.5 $\pm$ 5.7	0.374
Gravida	2.3 $\pm$ 0.9	2.8 $\pm$ 1.7	0.494
Parite	1.1 $\pm$ 0.9	1.4 $\pm$ 1.4	0.600
Nulliparite	7 (%26.9)	7 (%26.9)	NS
Maternal ağırlık (kg)	63.0 $\pm$ 13.0	72.8 $\pm$ 14.2	0.013
Gebelik yaşı (hafta)	12.4 $\pm$ 0.7	12.2 $\pm$ 0.6	0.226
CRL (mm)	63.2 $\pm$ 9.9	60.1 $\pm$ 8.3	0.225
NT (mm)	1.1 $\pm$ 0.1	1.3 $\pm$ 0.2	0.016

CRL: baş-popo mesafesi; NT: ense saydamlığı.

**Tablo 2.** Hastaların serum biyokimya ve hematolojik parametreleri

Özellik	Preeklampsi (-)	Preeklampsi (+)	p
Hemoglobin (g/dl)	12.3 $\pm$ 0.9	11.6 $\pm$ 1.0	0.009
Platelet	252384 $\pm$ 58417	213038 $\pm$ 54971	0.016
s $\beta$ hCG (IU/ml)	41.0 $\pm$ 41.3	35.7 $\pm$ 24.5	0.574
s $\beta$ hCG (MoM)	1.4 $\pm$ 1.2	1.2 $\pm$ 0.7	0.604
PAPP-A (ng/ml)	5087 $\pm$ 2904	2780 $\pm$ 1693	0.001
PAPP-A (MoM)	1.4 $\pm$ 0.7	0.9 $\pm$ 0.3	0.004

s $\beta$ -hCG: serbest beta-human koryonik gonadotropin; PAPP-A: gebelikle ilişkili plazma protein A; MoM: multiples of median.

## Tartışma

Çalışmamızda preeklampsisi grubundaki olgularda birinci trimester PAPP-A değerleri (hem MoM hem de serum ng/ml değerleri) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı. PAPP-A ile preeklampsisi öngörüsünü araştıran bir çalışmada, PAPP-A değerindeki düşüklüğün gebeliğin ilerleyen dönemlerinde preeklampsisi gelişim riskiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (9). Başka bir çalışmada, PAPP-A değeri 0.5 MoM altı ve üstü olan iki gebe grubu preeklampsisi gelişimi açısından karşılaştırılmış ve  $\leq 0.5$  MoM değerlere sahip gebe grubunda preeklampsisi gelişiminin belirgin olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (11). Aynı çalışmada düşük PAPP-A değerine sahip olan gebelerde diğer gebelik komplikasyonlarının da daha sık görüldüğü saptanmıştır. Olgaç ve ark. çalışmasında; preeklampsisi gelişiminin düşük PAPP-A değerine sahip gebelerde daha sık olduğunu ve uterin arter doppler indekslerinin de kullanılmasıyla PAPP-A'nın preeklampsisi belirleme gücünün artacağını vurgulamıştır (12). Benzer şekilde, aynı klinikten Dündar ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada, preeklampsisi grubunun düşük PAPP-A ile yakından ilişkili olduğu ve düşük PAPP-A ve düşük plasenta volümüne sahip gebeliklerde

preeklampsinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (13). Bununla birlikte; aynı çalışmada yalnızca bu iki parametrenin kullanımı ile preeklampsisi öngörüsü sağlamanın güç olduğu ve başka parametrelerin de eklenerek daha başarılı sonuçların elde edilebileceğine dikkat çekilmiştir. Preeklampsisi öngörüsünde, düşük PAPP-A düzeyi ( $<0.4$  MoM) erken preeklampsisi için geç başlangıçlı preeklampsisiye göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Ancak, yalnız başına düşük PAPP-A değerinin preeklampsisi taramasında kullanımı çok etkin bir yöntem değildir çünkü olguların yalnızca %8-23'ü 0.4 MoM'un altındadır (14,15).

Gebelik komplikasyonlarını ve özellikle preeklampsisi öngörüsünde kullanımı araştırılan diğer bir parametre ise serum s $\beta$ -hCG değerleridir. Bu konuda Spencer ve ark. yaptıkları iki çalışma sonucunda preeklampsisi gelişimi ile s $\beta$ -hCG değerleri arasında bir fark tespit edilmediği bildirilmiştir (16,17). Ancak her iki çalışmada da düşük PAPP-A seviyelerinin preeklampsisi gelişimi ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır. Kurtoğlu ve ark. preeklampsisi gelişimi ile serum PAPP-A ve s $\beta$ -hCG değerleri arasında herhangi bir ilişki olmadığını bildirmiştir (18). Bizim çalışmamızda serum s $\beta$ -hCG değerleri iki grup arasında benzer tespit edilmiştir. Preeklampsisi öngörüsünde

multiple marker ve uterin arter doppler değerlendirmesinin de kullanıldığı bir çalışmada, ilk trimester serum sβ-hCG seviyesi ile erken başlangıçlı (<34 hafta) preeklampsi arasında ilişki bulunmuşken geç başlangıçlı (>34 hafta) preeklampsi arasında bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (19).

Gebelikte şiddetli anemi varlığı preeklampsi/eklampsi gelişimi için önemli bir risk faktörü olup preeklampsi gelişimini yaklaşık 3 kat artırmaktadır (20). Çalışmamıza dahil edilen gebelerin birinci trimester değerlendirmelerinde hiçbirinde anemi saptanmamış olmakla birlikte; preeklampsi grubunda hemoglobin değerleri kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Benzer şekilde hiçbir gebede trombositopeni saptanmamasına rağmen birinci trimester trombosit sayıları preeklampsi grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. İlk trimester trombosit sayısı ile preeklampsi gelişiminin ilişkili olduğunu gösteren bilgi olmamakla birlikte; yapılan çalışmalarda, preeklampsinin şiddeti arttıkça trombosit sayılarının daha düşük olduğu ve bununla birlikte ortalama trombosit volümü (MPV) değerinin hem doğum öncesi hem de sonrasında daha yüksek olduğu saptanmıştır (21,22).

Preeklampsi gelişmesinde birçok risk faktörü etkili olabilmektedir. Bunlar; anne

yaşı (<20 / >35), nulliparite, obezite, çoğul gebelik, kronik hipertansiyon, diyabet, renal hastalık olarak sıralanabilir. Gruplar arası homojeniteyi sağlamak açısından, çalışmamızda demografik özellikleri preeklampsi grubuna benzer olan gebeler kontrol grubu olarak seçilmiştir. Ancak olgu sayısının kısıtlı oluşu bu çalışmanın kısıtlı yönünü oluşturmaktadır.

İlk trimester maternal serum düşük PAPP-A değerleri ile preeklampsi gelişimi arasında yakın ilişki bulunmakta olup bu durum preeklampsi için önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Preeklampsi gelişime riskini değerlendirmede, ilk trimesterde rutin olarak bakılan diğer parametrelerin de kullanıldığı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

### **Kaynaklar**

1. Miller DA. Hypertension in pregnancy. In: Mishell DR, Goodwin M, Brenner PF, eds. Management of common problems in obstetrics and gynecology. Fourth edition. Blackwell Publishing, Los Angeles: 2001:112-9.
2. Dekker BA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. Am J Obstet Gynecol. 1998;179:1359-75.

3. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguere Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009;31:818-26.
4. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, et al. Early Administration of Low-Dose Aspirin for the Prevention of Preterm and Term Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31:141-6.
5. Villa P, Kajantie E, Raikkonen K, Pesonen AK, Hamalainen E, Vainio M, et al. Aspirin in the prevention of pre-eclampsia in high-risk women: a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a meta-analysis of randomised trials. *BJOG.* 2013;120:64-74.
6. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan J, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:1452-8.
7. Pihl K, Sørensen TL, Nørgaard-Pedersen B, Larsen SO, Nquyen TH, Krebs L, et al. First-trimester combined screening for Down syndrome: prediction of low birth weight, small for gestational age and pre-term delivery in a cohort of non-selected women. *Prenat Diagn.* 2008;28:247-53.
8. Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free  $\beta$ -hCG. *Prenat Diagn.* 2010;30:1138-42.
9. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:135-40.
10. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians

- and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77:67-75.
11. Kale İ, Gülerman HC, Moraloğlu Ö, Gürlek B, Yenicesu O, Sarıkaya E. İlk trimester düşük PAPP-A düzeyleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst.* 2012;22:25-35.
  12. Olgaç Y, Yıldırım G, Dünder Ö, Tekirdağ Aİ. *PAPP-A* ve uterin arter pulsatilite indeksi ölçümlerinin preeklampsi öngörüsündeki yeri. *JOPP Derg.* 2012;4:97-105.
  13. Dünder Ö, Olgaç Y, Acar D, Ekiz A, Yıldırım G, Gedikbaşı A. 11-14 hafta *PAPP-A* ve plasental volüm ölçümlerinin preeklampsi öngörüsündeki yeri. *Perinatoloji Dergisi.* 2014;22:6-12.
  14. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First trimester maternal serum PP-13, *PAPP-A* and second trimester uterine artery doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:128-34.
  15. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:742-9.
  16. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum *PAPP-A* in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008;28:7-10.
  17. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum *PAPP-A* and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery doppler. *Prenat Diagn.* 2005; 25:949-53.
  18. Kurtoğlu E, Perçin Z. İlk trimester maternal serum *PAPP-A* ve serbest Beta-hCG değerlerinin gebelik komplikasyonları ile ilişkisi. *Van Tıp Dergisi.* 2012;19:60-5.
  19. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, MonastaL, Vecchi Brumatti L, et al. First trimester maternal serum PIGF, free  $\beta$ -hCG, *PAPP-A*, PP-13, uterine artery doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta.* 2012;33:495-501.
  20. Bilano VL, Ota E, Ganchimeg T, Mori R, Souza JP. Risk factors of pre-eclampsia / eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: a WHO secondary analysis. *PLoS ONE.*



2014;9(3):e91198.

doi:10.1371/journal.pone.0091198.

21. DJäremo P, Lindahl TL, Lennmarken C, Forsgren H. The use of thrombocyte density and volume measurements to estimate the severity of pre-eclampsia. *Eur J Clin Invest.* 2000;30:1113-8.
22. Yılmaz Doğru H, Yücel N, Çetin Pelit F, Bolat G. Preeklampsinin şiddetini öngörmeye trombosit volüm ölçümlerinin değerlendirilmesi ve önemi. *Perinatoloji Dergisi* 2011;19:108-13.

