

# Düşük birinci trimester maternal serum PAPP-A seviyeleri ile ünilateral veya bilateral uterin arterde diyastolik çentik varlığı arasındaki ilişki

Fırat Tülek<sup>1,2</sup> , Ali Gemici<sup>3</sup> , Alper Kahraman<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Ataşehir Memorial Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi, İstanbul

<sup>2</sup>Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul

<sup>3</sup>Ğüven Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi, Ankara

<sup>4</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi, İstanbul

## Özet

**Amaç:** Uterin arter empedansının birinci trimester anöploidi tarama biyo-belirteçleri üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, uterin arterde diyastolik çentikleri olan ve olmayan kadınlarda birinci trimester tarama parametrelerini karşılaştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Bu retrospektif olgu kontrol çalışması, birinci trimester gebelik takibi için başvuran kadınların tıbbi kayıtlarına erişilerek tek bir üçüncü basamak merkezde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, yapısal anomalisi, kromozom anomalisi ve obstetrik komplikasyonu olmayan tekil gebelikler dahil edilmiştir. Birinci trimester ünilateral uterin arter diyastolik çentigi olan 268 kadın 1. çalışma grubunu, bilateral uterin arter diyastolik çentigi olan 149 kadın ise 2. çalışma grubunu oluşturmuştur. Rastgele seçilen 200 kadın kontrol grubunu oluşturmuştur.

**Bulgular:** Her iki çalışma grubunda da PAPP-A seviyelerinin anlamlı şekilde azaldığı bulundu. PAPP-A seviyeleri, ünilateral çentiklere kıyasla bilateral çentikli kadınlarda daha da düşüktü. Fetal doğum ağırlıkları ve doğumda gestasyonel yaş da çalışma gruplarında anlamlı şekilde düşüktü. Beta insan koryonik gonadotropin seviyeleri ve ense kalınlığı ölçümleri benzer bulundu. Yanlış pozitif birinci trimester anöploidi tarama testi sonuçlarının prevalansı, bilateral uterin arterde diyastolik çentikleri olan kadınlarda anlamlı şekilde daha yüksekti.

**Sonuç:** Birinci trimester uterin arter diyastolik çentik varlığı, özellikle de bilateral diyastolik çentik varlığı, birinci trimester anöploidi taramasında azalmış PAPP-A seviyeleri ile ilişkilidir ve birinci trimester anöploidi taramasında daha yüksek yanlış pozitif oranlara ve dolayısıyla daha fazla gereksiz invazif girişime yol açmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Uterin arter, diyastolik çentik, serbest B-hCG, PAPP-A.

**Abstract:** Association between low first trimester maternal serum PAPP-A levels and presence of unilateral or bilateral uterine artery diastolic notches

**Objective:** Uterine artery impedance is known to have an effect on first trimester aneuploidy screening biomarkers. In this study we aim to compare first trimester screening parameters in women with and without uterine artery diastolic notches.

**Methods:** This retrospective case control study was conducted in a single tertiary center by obtaining medical records of women that admitted for first trimester pregnancy follow-up. Singleton pregnancies without structural anomalies, chromosomal anomalies and obstetric complications were included in the study. 268 women with first trimester unilateral uterine artery diastolic notches are constituted study group 1, 149 women with bilateral uterine artery diastolic notches constituted study group 2. 200 women were randomly selected as control group.

**Results:** Significantly decreased PAPP-A levels were found in both study groups. PAPP-A levels were even lower in women with bilateral notches in comparison to unilateral notches. Fetal birth weights and gestational ages at birth were also found significantly lower in study groups. Beta human chorionic gonadotropin levels and nuchal translucency measurements were found similar. Prevalence of false positive first trimester aneuploidy screening test results were significantly higher in women with bilateral uterine artery diastolic notches.

**Conclusion:** Presence of first trimester uterine artery diastolic notches, particularly the presence of bilateral diastolic notches, is related with decreased PAPP-A levels in first trimester aneuploidy screening and lead to higher false positive rates in first trimester aneuploidy screening and consequently more unnecessary invasive procedures.

**Keywords:** Uterine artery, diastolic notch, free B-hCG, PAPP-A.

**Yazışma adresi:** Dr. Fırat Tülek. Ataşehir Memorial Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi, İstanbul.

**e-posta:** firattulek@yahoo.com / **Geliş tarihi:** 14 Mart 2021; **Kabul tarihi:** 27 Temmuz 2021

**Bu yazının atf künyesi:** Tülek F, Gemici A, Kahraman A. Association between low first trimester maternal serum PAPP-A levels and presence of unilateral or bilateral uterine artery diastolic notches. Perinatal Journal 2021;29(2):113-119. doi:10.2399/prn.21.0292006

Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210292006

**ORCID ID:** F. Tülek 0000-0003-1668-8746; A. Gemici 0000-0001-7090-5057; A. Kahraman 0000-0002-1689-2782

## Giriş

Gebelik ile ilişkili plazma protein A (PAPP-A), ilk kez gebe kadınların plazmasında keşfedilmiş ve 1974'te bu şekilde adlandırılmıştır.<sup>[1]</sup> Pappalisin-1 olarak da bilinen PAPP-A, sinsityotrofoblastlardan salgılanmaktadır.<sup>[2]</sup> İnsülin benzeri büyüme hormonu bağlayıcı proteinlerin (IGFBP), özellikle de plazmadaki IGFBP-4'ün yıkımına yardımcı olarak ve bunun sonucunda plazmada mevcut olan IGF'yi ve onun mitojenik etkilerini artırarak, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) homeostazının düzenlenmesinde rol alır.<sup>[3,4]</sup> Anjiyogenez, matriks mineralizasyonu ve immünomodülasyonda da rolü vardır.<sup>[5]</sup>

PAPP-A, yaygın şekilde birinci trimester anöploidi tarama testlerinde bir serum biyo-belirteci olarak kullanılır. Düşük maternal plazma PAPP-A seviyeleri yüksek anöploidi riskiyle, özellikle trizomi 21 ile de ilişkilidir. Bunun dışında PAPP-A'nın; preeklampsi, düşük doğum ağırlığı, gestasyonel hipertansiyon, erken doğum, ölü doğum, preterm erken membran rüptürü ve plasental ayrılma gibi çeşitli advers obstetrik komplikasyonlarda azaldığı da bilinmektedir.<sup>[6]</sup> Birinci trimester maternal plazma PAPP-A, plasental büyüme faktörü ölçümlerinin olmadığı durumlarda uterin arter pulsatilite indeksiyle (UTPI) kombinasyon halinde preeklampsi için ikinci basamak tarama aracı olarak da önerilmektedir.<sup>[7]</sup>

Yakın tarihli bazı çalışmalar, artmış birinci trimester UTPI değerlerine sahip kadınlarda azalmış PAPP-A seviyelerine işaret etmektedir.<sup>[8,9]</sup> Çalışmamızda, birinci trimester uterin arter diyastolik çentikleri olan ve olmayan kadınlarda birinci trimester anöploidi tarama testi biyo-belirteçlerini karşılaştırmayı amaçladık.

## Yöntem

Bu retrospektif olgu kontrol çalışması, Mayıs 2013 ve 2020 tarihleri arasında birinci trimester gebelik takibi için İstanbul'daki Ataşehir Memorial Hastanesinin Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisine başvuran kadınların hastane kayıtları üzerinden gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, uterin arter diyastolik çentikleri olan ve olmayan kadınlarda birinci trimester anöploidi tarama testi parametrelerini karşılaştırmaktır. Belirtilen zaman dilimi içerisinde birinci trimester anöploidi tarama testi olan toplam 4528 kadının, birinci trimester obstetrik bakım takibi için kliniğe başvurduğu görüldü. Kuruluşumuzda rutin bir obstetrik bakım uygulaması olarak, maternal serum belirteçleri, fetal ense kalınlığı ve fetal baş-popo me-

safesi (CRL) dahil birinci trimester anöploidi tarama testlerinin yanı sıra gebeliğin 11 ile 14. haftası arasında olan tüm gebelere uterin arter Doppler muayenesi yapıldı. Bu çalışma için hastane etik kurulu onayının (Onay no: 61351342/2020-326; tarih: 30/06/2020) yanı sıra çalışmaya katılan kadınların aydınlatılmış onamları alındı. Anöploid fetüsü veya yapısal anomalisi olan olgular, çoğul gebelikler ve preeklampsi, gestasyonel hipertansiyon ve plasental ayrılma ile komplike olmuş gebelikler çalışma dışı bırakıldı. Preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyona ACOG tanımlarına göre tanı konuldu,<sup>[10]</sup> Takiplerini kaçıran veya başka bir kuruluşta doğum yapan gebeler de çalışma dışı bırakıldı. Kalan olgular içinde 417 gebede uterin arter diyastolik çentik olduğu bulundu. Bu 417 gebenin 268'inde ünilateral uterin arter diyastolik çentigi mevcuttu ve bu olgular 1. çalışma grubunu oluşturdu. Yüz kırk dokuz gebede bilateral uterin arter çentigi mevcuttu ve bu olgular 2. çalışma grubunu oluşturdu. G\*Power yazılımı, sürüm 3.1.9.2 (Heinrich Heine Üniversitesi, Düsseldorf, Almanya) kullanılarak güç analizi yapıldı ve 0.95 güç ve 0.25 etki boyutu ile minimum kontrol sayısı 198 olarak hesaplandı. Uterin arter diyastolik çentigi olmayan rastgele olarak seçilmiş 200 kadın kontrol grubuna dahil edildi.

Gestasyonel yaş, son adet tarihine göre hesaplandı ve CRL ölçümüyle doğrulandı. Son adet tarihine göre hesaplanan gestasyonel yaşlar ile CRL ölçümlerine göre hesaplanan gestasyonel yaşlar arasındaki fark 7 günden fazla olduğunda, gestasyonel yaş CRL ölçümüne göre düzeltildi. Birinci trimester tarama testleri gebeliğin 11 ile 14. haftaları arasında gerçekleştirildi. Ultrason muayenesinin yapıldığı gün serum örnekleri de alındı. Toplanan plazma örnekleri 3 saat içinde analiz edildi. Plazma örneklerini analiz etmek amacıyla immünoassay testleri için Roche Cobas e 601 modülü (Roche Diagnostics, Basel, İsviçre), serbest insan koryonik gonadotropin (B-hCG) ve PAPP-A kitleri kullanıldı. Maternal serum belirteçlerinin seviyesini belirlemek için MoM değerleri de kullanıldı. Gestasyonel yaş, maternal vücut ağırlığı, sigara içme durumu ve gebe kalma yöntemi için MoM değerleri düzeltildi.

Uterin arter için Doppler ultrason muayeneleri O'Gorman ve ark.'nın açıkladığı şekilde gerçekleştirildi.<sup>[11]</sup> Transabdominal ultrason probu uterin istmik kısmının lateral tarafına yerleştirildi ve paraservikal vasküler pleksus görünene kadar lateral olarak ilerletildi. Renkli Doppler açıldı ve uterin arterin uterin gövdeye yükselişi-

ni sağlamak için kraniyal olarak döndüğü belirlendi. Uterin arter arkuat arterlere dallanmadan önce bu noktada ölçümler yapıldı. Açının 60 dereceden az olduğundan emin olduğunda, atımlı Doppler geçidi damar üstüne yerleştirildi. Ardından açılı düzeltmesi yapıldı ve en az dört adet iyi kalitede ardışık akış velosite dalga formu elde edilene kadar sinyal güncellendi. Direnç indeksi (RI) ve pulsatilite indeksinin (PI) yanı sıra erken diyastolik çentığın varlığı veya yokluğu da bilateral olarak ölçüldü ve kaydedildi. Diyastolik çentik, sistolik akıştan sonra fakat diyastolik akıştan önceki daha yavaş velosite olarak tanımlandı.

Trizomi 21 için yüksek riskli birinci trimester anöploid tarama testi eşik değeri 1/270 olarak alındı. Yanlış pozitivite, anöploid fetüs olmaksızın trizomi 21 riski >1/270 olan hastalar olarak tanımlandı.

Veri analizi, IBM SPSS Statistics 20.0 yazılımı (Londra, Birleşik Krallık) ile yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin dağılımı, Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Parametrik veriler ANOVA testi ile değerlendirildi. Parametrik olmayan veriler ise Kruskal-Wallis testiyle değerlendirildi. Veriler, ortalama±standart sapma ola-

rak ifade edildi. <0.05 seviyesinde p değeri anlamlı kabul edildi.

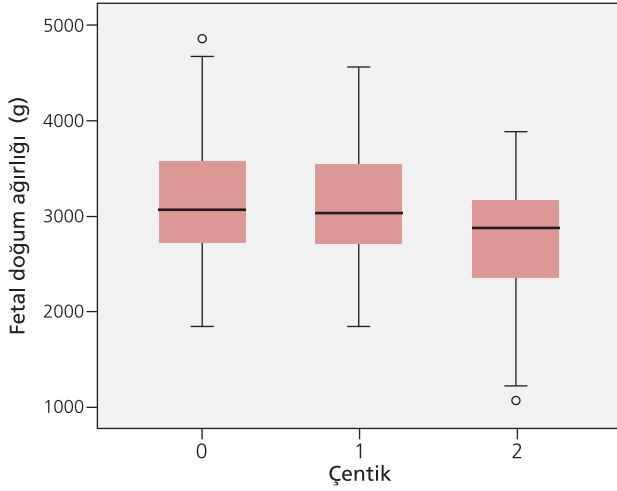
## Bulgular

Birinci trimester genetik tarama testi tarihindeki demografik özellikler **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Her iki grup da vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri dışında maternal yaş, gravida, parite ve tarama tarihindeki CRL ölçümleri yönünden benzerdi. Ünilateral uterin arter çentik grubunun VKİ değerleri, kontrol grubundan ve bilateral çentik grubundan anlamlı şekilde daha düşüktü ( $p<0.001$ ). Bilateral uterin arter çentik grubu ile kontrol grubu arasında vücut kitle indeksleri yönünden anlamlı fark yoktu. Fetal doğum ağırlığı ve doğumda gestasyonel yaş, çentik grubunda anlamlı şekilde daha düşüktü ( $p<0.001$ ) (**Şekil 1** ve **2**). B-hCG seviyeleri ve ense kalınlığı (NT) ölçümleri kontrol, ünilateral ve bilateral uterin arter çentik gruplarında benzerdi (**Tablo 2**). PAPP-A değerleri, kontrol grubuna kıyasla ünilateral uterin arter çentik grubunda anlamlı şekilde daha düşüktü. Bilateral uterin arter çentik grubunda PAPP-A değerleri, MoMs ve mIU/L bakımından hem kontrol grubuna hem de ünilateral uterin arter çentik grubuna kıyasla anlamlı şe-

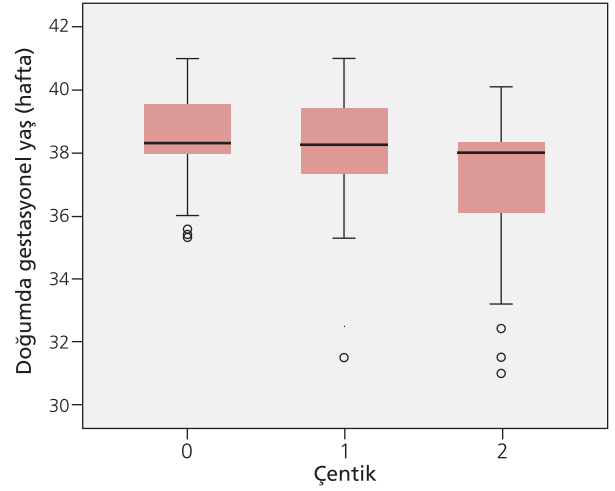
**Tablo 1.** Gebelerin demografik ve klinik özellikleri.

	Gruplar			p
	Kontrol grubu	1. çalışma grubu Ünilateral çentik	2. çalışma grubu Bilateral çentik	
Hasta sayısı	200	268	149	
Maternal yaş (yıl)	32.00±3.38	30.97±5.90	32.33±3.86	0.009
Gravida	1.75±0.92 1 (1-4)	1.82±1.0 1 (1-4)	1.87±1.0 2 (1-4)	0.573
Parite	0.76±0.98 0 (0-3)	0.92±1.07 0 (0-3)	0.87±1.02 1 (0-3)	0.327
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	25.27±3.46* 23.54 (20.48-33.34)	24.45±3.35* <sup>†</sup> 23.44(20.34-33.85)	25.64±3.482 <sup>†</sup> 25.20(20.12-32.20)	0.001
Maternal sigara içme durumu (n/%)	15 (7.5%)	22 (8.20%)	11 (7.38%)	0.122
Baş-popo mesafesi (mm)	60.94±7.12 60.20 (44.90-78.60)	59.93±7.34 59.65 (45.10-80.40)	60.40±6.11 60.10 (44.50-76.10)	0.428
Doğumda gestasyonel yaş (hafta)	38.5±1.433 38.30 (35.3-41.00)	38.2±1.522 <sup>†</sup> 38.30 (31.5-40.00)	37.05±2.06 <sup>†,‡</sup> 38.00 (31.00-40.10)	<0.001
Fetal doğum ağırlığı (g)	3136.6±666.9 <sup>‡</sup> 3060 (1840-4850)	3065.4±610.9 <sup>†</sup> 3020 (1840-4560)	2749.6±603.86 <sup>†,‡</sup> 2870 (1070-3870)	<0.001

\*Post hoc analize göre, kontrol grubu ile ünilateral grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ( $p<0.001$ ). <sup>†</sup>Post hoc analize göre, ünilateral grup ile bilateral çentik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ( $p<0.001$ ). <sup>‡</sup>Post hoc analize göre, kontrol grubu ile bilateral çentik grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ( $p<0.001$ ). Değerler ANOVA ve Kruskal-Wallis testiyle karşılaştırılmıştır ve ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.  $p<0.05$  değerli anlamlıdır.



**Şekil 1.** Gruplarda fetal doğum ağırlıklarının (g) karşılaştırılması (0: Kontrol grubu; 1: 1. çalışma grubu/ ünilateral çentik grubu; 2: 2. çalışma grubu/ bilateral çentik grubu).



**Şekil 2.** Gruplar arasında doğumda gestasyonel yaşların karşılaştırılması (0: Kontrol grubu; 1: 1. çalışma grubu/ ünilateral çentik grubu; 2: 2. çalışma grubu/ bilateral çentik grubu).

kilde daha düşüktü ( $p < 0.001$ ) (Tablo 2; Şekil 3 ve 4). Yanlış pozitif birinci trimester anöploidi tarama testi sonuçlarının prevalansı kontrol grubu ile ünilateral çentik grubunda benzerdi. Ancak bilateral uterin arter diyastolik çentik grubunda, birinci trimester anöploidi tarama

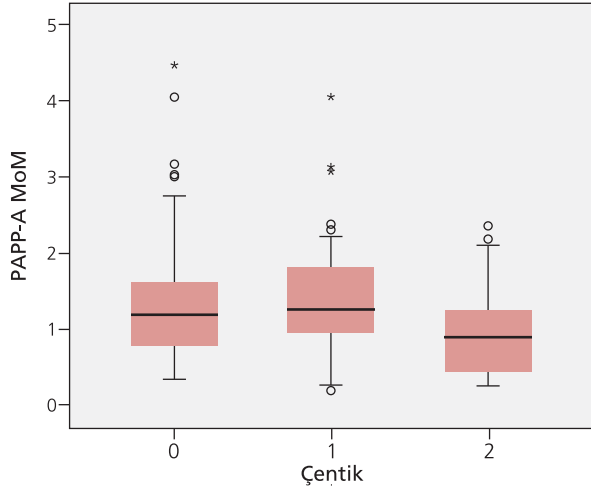
testindeki yanlış pozitivite, ünilateral çentik grubu ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla  $p=0.009$  ve  $p=0.009$ ) (Tablo 2).

Doğumda gestasyonel yaş ve fetal doğum ağırlıkları, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ünilateral ute-

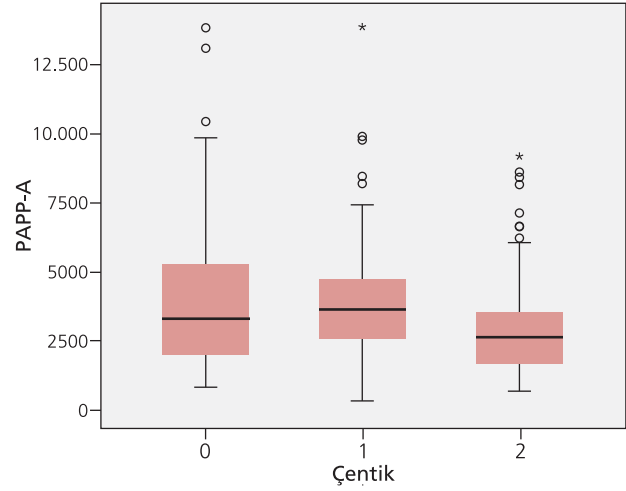
**Tablo 2.** Kontrol grubu ve çentik gruplarının birinci trimester tarama testi parametrelerinin karşılaştırılması.

Birinci trimester tarama testi parametreleri	Gruplar			p
	Kontrol grubu (n=200)	1. çalışma grubu Ünilateral çentik (n=268)	2. çalışma grubu Bilateral çentik (n=149)	
PAPP-A (mIU/L)	3839.7±2311.8* 3336.5 (848–13813)	3838.9±1982.5† 3603.5 (390.5–12543)	2960.9±1720.7*,† 2684 (681–9171)	<0.001
PAPP-A MoM	1.28±0.70* 1.19 (0.34–4.44)	1.30±0.63† 1.25 (0.18–4.04)	0.98±0.44*,† 0.89 (0.25–2.35)	<0.001
B-hCG (mIU/mL)	39.24±23.12 32.07 (7.23–122.00)	40.83±24.86 34.95 (9.33–141.40)	42.08±24.97 34.26 (10.14–152.00)	0.608
B-hCG (MoM)	1.21±0.70 0.99 (0.31–4.24)	1.23±0.76 1.01 (0.32–4.94)	1.28±0.74 1.09 (0.29–4.63)	0.698
NT (mm)	1.42±0.30 1.40 (0.81–2.32)	1.41±0.34 1.39 (0.63–2.35)	1.43±0.35 1.41 (0.84–2.47)	0.786
NT (MoM)	0.90±0.17 0.89 (0.48–1.43)	0.92±0.22 0.86 (0.39–1.73)	0.91±0.21 0.89 (0.53–1.48)	0.858
Yanlış pozitif test sonuçları, n (%)	21 (%10.5)*	26 (%9.7) <sup>§</sup>	29 (%19.4)*, <sup>§</sup>	0.009

\*Post hoc analizlere göre, kontrol grubu ile bilateral grup arasında istatistiksel olarak fark mevcuttur ( $p < 0.001$ ). †Post hoc analizlere göre, ünilateral grup ile bilateral çentik grubu arasında istatistiksel olarak fark mevcuttur ( $p < 0.001$ ). ‡Post hoc analizlere göre, kontrol grubu ile bilateral grup arasında istatistiksel olarak fark mevcuttur ( $p=0.009$ ). §Post hoc analizlere göre, ünilateral grup ile bilateral çentik grubu arasında istatistiksel olarak fark mevcuttur ( $p=0.009$ ). Değerler Kruskal-Wallis testiyle karşılaştırılmıştır ve ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir.  $p < 0.05$  değerli anlamlıdır. B-hCG: beta insan koryonik gonadotropin; MoM: medyanın katları; NT: ense kalınlığı; PAPP-A: Gebelikte ilişkili plazma protein A.



**Şekil 3.** Gruplar arasında PAPP-A MoM değerlerinin karşılaştırılması (0: Kontrol grubu; 1: 1. çalışma grubu/ ünilateral çentik grubu; 2: 2. çalışma grubu/ bilateral çentik grubu).



**Şekil 4.** Gruplar arasında PAPP-A seviyelerinin (mIU/L) karşılaştırılması (0: Kontrol grubu; 1: 1. çalışma grubu/ ünilateral çentik grubu; 2: 2. çalışma grubu/ bilateral çentik grubu).

rin arter çentik grubunda anlamlı şekilde daha düşüktü. Bilateral arter çentik grubunda ise doğumda gestasyonel yaş ve fetal doğum ağırlıkları, kontrol grubuna ve ünilateral arter çentik grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha düşüktü ( $p < 0.001$ ).

### Tartışma

Çalışmamızda, PAPP-A seviyelerini, PAPP-A MoM değerlerini, doğumda gestasyonel yaşları ve fetal doğum ağırlıklarını hem ünilateral arter diyastolik çentik grubuna hem de kontrol grubuna kıyasla bilateral uterin arter diyastolik çentik grubunda anlamlı şekilde daha düşük bulduk. Belirtilen bu parametreler, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ünilateral arter diyastolik çentik grubunda da anlamlı şekilde düşüktü. PAPP-A sinsityotroblastlardan salgılanmaktadır ve diğer bazı çalışmalarda, yüksek uterin arter empedansına benzer şekilde daha düşük plazma PAPP-A seviyelerinin bozulmuş plasental fonksiyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>[5]</sup> Doğumda düşük gestasyonel yaş ve düşük fetal doğum ağırlığı gibi bazı advers gebelik sonuçları ile uterin arter diyastolik çentiğin ilişkisi yönünden bulgularımız, bu parametreler arasındaki ilişkiye işaret eden daha önceki bazı çalışmaların bulguları ile koreledir. Bu çalışmalarda, bulgularımıza benzer şekilde, bilateral çentiklenme ünilateral çentiklenmeye kıyasla daha kötü obstetrik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir.<sup>[12]</sup>

Tüm grupların demografik özellikleri benzer bulunsa da, ünilateral uterin arter diyastolik çentik grubunun vücut kitle indeksi değerleri diğer gruplardan anlamlı şekilde daha düşüktü. Çalışmalar, gebelerde serum PAPP-A seviyeleri ile vücut kitle indeksi arasında ters korelasyon bildirmektedir.<sup>[13]</sup> Ayrıca, bilateral uterin arter çentik grubu ile kontrol grubu arasında vücut kitle indeksi yönünden anlamlı bir fark yoktu; o nedenle bu bulgu, düşük PAPP-A seviyeleri ile uterin arter diyastolik çentik varlığı arasındaki ilişkiyi karıştırıyor görünmemektedir.

Diğer bazı çalışmalar, azalmış UTPI değerlerinin anöploidi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>[8]</sup> Ayrıca, daha düşük UTPI değerlerinin, azalmış plazma PAPP-A seviyelerine sahip kadınlarda anöploidiyi tespit etmeye yardımcı olabilecek potansiyel bir parametre olduğunu ileri sürmüştür.<sup>[9]</sup> Düşük PAPP-A seviyeleri, daha önce belirtildiği üzere yüksek uterin arter empedansına sahip gebeliklerde bozulmuş plasental fonksiyon ile ilişkilendirilebilir.<sup>[8]</sup> Öte yandan düşük PAPP-A seviyelerinin, bozulmuş protein aktarımı, azalmış protein stabilitesi ve salınım mekanizmalarında değişiklikler gibi anöploid gebeliklerde bazı post-translasyonel değişimler ile ilişkili olması muhtemeldir.<sup>[14]</sup> Bu çalışmalara benzer şekilde biz de, uterin arter diyastolik çentik gruplarında PAPP-A seviyeleri ve PAPP-A MoM değerlerinin azaldığını ve bilateral uterin arter çentik



grubunda şiddetin arttığını bulduk. Beklenildiği üzere, düşük PAPP-A seviyeleri yanlış pozitif birinci trimester anöploidi tarama testlerinin ve gereksiz invazif girişimlerin oranlarında artışa ve bunların sonucunda daha yüksek oranda girişimle ilişkili komplikasyonlara yol açabilir. Çalışmamızda, yanlış pozitif birinci trimester tarama testi prevalansının bilateral uterin arter diyastolik çentik grubunda anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu bulduk. Ancak bu bulgu, çalışmadaki küçük örneklem boyutu nedeniyle dikkatli şekilde yorumlanmalıdır.

Birinci trimester anöploidi taraması obstetrik takibin standart bir parçasıdır, fakat bugüne kadar birinci trimester uterin arter Doppler çalışmaları çoğu obstetrisyen tarafından rutin obstetrik bakımın bir parçası olarak görülmemiştir. Ancak, preeklampsinin birinci trimester taramasının PAPP-A seviyeleri, plasental büyüme faktörü seviyeleri, UTPI ve maternal risk faktörleri ile kombinasyon halinde gebeliğin 37. haftasından önce gelişen preeklampsi için %77 tespit oranına sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>[15]</sup> ASPRE çalışması, bu yüksek riskli hastalarda düşük dozlu aspirinin profilaktik uygulamasının preeklampsi riskini %60'a kadar azaltabileceğini göstermiştir.<sup>[16]</sup> Yakın tarihli FIGO çalışması, birinci trimester uterin arter Doppler indeksleri dahil parametrelerle tüm gebelerde preeklampsi taraması yapılmasını önermiştir.<sup>[7]</sup> Bu tür gebelerde birinci trimester uterin arter diyastolik çentik varlığına göre veya non-invazif prenatal testleri kullanarak birinci trimester anöploidi taramasında düşük PAPP-A seviyeleriyle risk tahminlerini düzeltmek düşünülebilir.

Çalışmamızda, gebeliğin birinci trimesterinde düşük maternal serum PAPP-A seviyeleri, yüksek yanlış pozitif birinci trimester anöploidi tarama testi oranı ve uterin arter diyastolik çentikler arasındaki ilişkiyi ortaya koyduk. Ancak küçük örneklem boyutu ve retrospektif tasarım, bu çalışmanın ana kısıtlamalarıdır.

## Sonuç

Tasarım ve küçük örneklem boyutu gibi bazı kısıtlamalar nedeniyle uterin arter diyastolik çentik varlığına göre birinci trimester tarama parametrelerinin risk tahminlerini düzeltmek çalışmamızın kapsamı dışında olsa da, obstetrik uygulamaları değiştirmenin katkısıyla daha büyük popülasyonları içerebilecek gelecek çalışmalar için faydalı bir rehberlik sağlayabilir.

**Fon Desteği:** Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

**Etik Standartlara Uygunluk:** Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kaldığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını belirtmiştir.

## Kaynaklar

1. Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:223-36. [PubMed] [CrossRef]
2. Conover CA. Key questions and answers about pregnancy-associated plasma protein-A. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23:242-9. [PubMed] [CrossRef]
3. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT, Johnstone EW, Laursen UH, Füchtbauer E-M, et al. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development* 2004;131: 1187-94. [PubMed] [CrossRef]
4. García-Castellanos R, Tallant C, Marrero A, Solà M, Baumann U, Gomis-Rüth FX. Substrate specificity of a metalloprotease of the pappalysin family revealed by an inhibitor and a product complex. *Arch Biochem Biophys* 2007;457:57-72. [PubMed] [CrossRef]
5. Patil M, Panchanadikar TM, Wagh G. Variation of papp-a level in the first trimester of pregnancy and its clinical outcome. *J Obstet Gynaecol India* 2014;64:116-9. [PubMed] [CrossRef]
6. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1446-51. [PubMed] [CrossRef]
7. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention [published correction appears in *Int J Gynaecol Obstet* 2019 Sep;146:390-391]. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. [PubMed] [CrossRef]
8. Prodan N, Wagner P, Sonek J, Hoopmann M, Mutz A, Brucker S, et al. First trimester uterine artery pulsatility index levels in euploid and aneuploid pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 2019;300:1559-64. [PubMed] [CrossRef]
9. Staboulidou I, Galindo A, Maiz N, Karagiannis G, Nicolaidis KH. First-trimester uterine artery Doppler and serum pregnancy-associated plasma protein-a in preeclampsia and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 2009;25:336-9. [PubMed] [CrossRef]
10. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020;135:e237-e260. [PubMed] [CrossRef]

11. O’Gorman N, Tampakoudis G, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index at 12, 22, 32 and 36 weeks’ gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:565–72. [PubMed] [CrossRef]
12. Yazıcıoğlu F, Oran R, Özsoy B, Aygün M, Özyurt ON, Demirbaş R, et al. The role of uterine artery Doppler and maternal serum d-dimer levels in prediction of preterm labor. *Perinatal Journal* 2007;15:99–107.
13. Varashree BS, Belle VS, Krishnananda Prabhu RV, Rao P. Influence of obesity on first trimester screening markers in singleton pregnant women enrolled at tertiary care hospital. *Malaysian Journal of Biochemistry and Molecular Biology* 2019;22:148–51.
14. Brizot ML, Hyett JA, Mckie AT, Bersinger NA, Farzaneh F, Nicolaides KH. Gene expression of human pregnancy-associated plasma protein-A in placenta from trisomic pregnancies. *Placenta* 1996;17:33–6. [PubMed] [CrossRef]
15. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. [published correction appears in *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:807] *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:492–495. [PubMed] [CrossRef]
16. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377:613–22. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.