

**Κλινικοεργαστηριακή  
Μελέτη**

## Η σημασία της PAPP-A κατά το δεύτερο τρίμηνο στην πρόγνωση των επιπλοκών της εγκυμοσύνης

**Μ. Παπαδόπουλος<sup>1</sup>  
Χ. Γιαννούλης<sup>2</sup>  
Β. Ζουρνατζή<sup>3</sup>  
Ι. Τζαφέττας<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Μαιευτήρας-Γυναικολόγος,  
Επιστημονικός Συνεργάτης Α'Μ/Γ  
Κλινική, Νοσ. «Παπαγεωργίου»  
<sup>2</sup>Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής-  
Γυναικολογίας, Β'Μ/Γ Κλινική, Γ.Ν.  
«Ιπποκράτειο» Θεσ/κης  
<sup>3</sup>Αναπληρώτρια Καθηγήτρια  
Βιοπαθολογίας, Β'Μ/Γ Κλινική, Γ.Ν.  
«Ιπποκράτειο» Θεσ/κης  
<sup>4</sup>Καθηγητής Μαιευτικής-  
Γυναικολογίας, Β'Μ/Γ Κλινική, Γ.Ν.  
«Ιπποκράτειο» Θεσ/κης

Εξωτερικά ιατρεία Β' Μαιευτικής-  
Γυναικολογικής Κλινικής Γ.Ν.  
«Ιπποκράτειο» Θεσ/κης  
Εξωτερικά ιατρεία Α' Μαιευτικής-  
Γυναικολογικής Κλινικής Γ.Ν.  
«Παπαγεωργίου» Θεσ/κης

Αλληλογραφία:  
Μ. Παπαδόπουλος  
Τσιμισκή 89, 54622 Θεσσαλονίκη  
E-mail: mpd@hol.gr  
Κατατέθηκε: 20/6/08  
Εγκρίθηκε: 15/9/08

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η αναζήτηση της πιθανής σχέσης μεταξύ των απολύτων τιμών, αλλά και της κινητικής των τιμών της PAPP-A και της πορείας της εγκυμοσύνης, κατά το διάστημα μεταξύ 18<sup>15</sup> και 28<sup>15</sup> εβδομάδας, σε ό,τι αφορά την προεκλαμψία, την υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη, τον πρόωρο τοκετό και τον ενδομήτριο θάνατο. Πραγματοποιήθηκαν 125 μετρήσεις PAPP-A σε έγκυες γυναίκες μεταξύ 18<sup>15</sup> και 28<sup>15</sup> εβδομάδας της κύησης. Στη συνέχεια, έγινε μία κατηγοριοποίηση των εβδομάδων σε 4 κατηγορίες. Μελετήθηκε η σχέση ανάμεσα στην εβδομάδα γέννησης και στο βάρος γέννησης, η σχέση επιπέδων PAPP-A και εβδομάδας μέτρησης και η σχέση επιπέδων PAPP-A και βάρους γέννησης. Στην ομάδα των γυναικών που δεν εμφάνισαν επιπλοκές της εγκυμοσύνης, μελετήθηκε η συσχέτιση της PAPP-A με την ηλικία και με το βάρος γέννησης. Μελετήθηκε επίσης, η σχέση της PAPP-A και παθολογικών εκβάσεων. Φαίνεται ότι στις 3 πρώτες κατηγορίες εβδομάδων (18-20, 21-23, 24-26), η μέτρηση της PAPP-A είναι κατά μέσο όρο αυξημένη στις γυναίκες που δεν εμφάνισαν παθολογία, ενώ στην τελευταία κατηγορία (27-28) η διαφορά είναι πολύ μικρή.

**Όροι ευρετηρίου:** PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein A), δεύτερο τρίμηνο, προεκλαμψία, προωρότητα, υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη (IUGR), ενδομήτριος θάνατος.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η PAPP-A, όπως και άλλες ορμόνες, παράγεται από τη συγκυτιοτροφοβλάστη και αυξάνεται προοδευτικά καθόλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έως και τον τοκετό. Πρόκειται για γλυκοπρωτεΐνη η οποία παρουσιάζει πρωτεολυτική δράση στις IGFBP-2, IGFBP-4 και IGFBP-5 (Insulin-like growth factor binding proteins), με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ενεργών βιολογικά IGF-I και IGF-II, τα οποία με τη σειρά τους απορροφούνται από τα κύτταρα προάγουν την εμβρυική αύξηση και ανάπτυξη. Από διάφορες μελέτες στην παγκόσμια βιβλιογραφία και κυρίως σε ό,τι αφορά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, διαφαίνεται πως τα επίπεδα αλλά και η κινητική των τιμών της PAPP-A σχετίζονται με την εξέλιξη αυτής.

Οι μέχρι τώρα έρευνες επί του θέματος εστιάζονται στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης και πιο συγκεκριμένα μεταξύ 11<sup>15</sup> και 14<sup>15</sup> εβδομάδας. Δεν υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα σε ό,τι αφορά τη συσχέτιση των επιπέδων της PAPP-A αλλά και της κινητικής των τιμών αυτής, κατά το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, με την πιθανότητα δυσμενούς έκβασης

**Πίνακας 1.** Τα στατιστικά μέτρα των ηλικιών από τις 81 γυναίκες για τις οποίες είχαμε τέτοια καταγραφή

	ΗΛΙΚΙΑ	
N	Valid	81
	Missing	44
Mean		28,37
Median		29,00
Std Deviation		4,846
Minimum		18
Maximum		37

**Πίνακας 2.** Τα στατιστικά μέτρα για την εβδομάδα κύησης μέτρησης της PAPP-A

	ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΥΗΣΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ PAPP-A	
N	Valid	125
	Missing	0
Mean		21,00
Median		19,00
Std Deviation		3,594
Minimum		18
Maximum		28

της εγκυμοσύνης (προεκλαμψία, χαμηλό βάρος γέννησης, υπολειπομένη ενδομήτρια ανάπτυξη, προωρότητα και ενδομήτριος θάνατος).

Η έγκαιρη αναγνώριση των εγκύων σε υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη προεκλαμψίας, χρησιμοποιώντας την PAPP-A μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλους δείκτες, όπως η ινχιπίνη, η ακτιβίνη ή και η PP13, θα επέτρεπε μία πιο σχολαστική παρακολούθηση της εγκυμοσύνης ή ακόμη και τη θεραπευτική προσέγγιση σε μία γενικότερη προσπάθεια αναχαίτισης της παθολογικής έκβασης.

#### ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πρόκειται για προοπτική τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη. Όλες οι γυναίκες που έλαβαν μέρος στη μελέτη, ενημερώθηκαν λεπτομερώς για το σκοπό της έρευνας αυτής και έδωσαν τη συγκατάθεσή τους

Οι αιμοληψίες έγιναν ανά μήνα στη διάρκεια της κύησης μεταξύ 18<sup>ης</sup> και 28<sup>ης</sup> εβδομάδας. Ο προσδιορισμός των τιμών της PAPP-A έγινε στον ορό του αίματος, μετά από φυγοκέντρηση και διαχωρισμό του τελευταίου. Ελήφθησαν 15 ml φλεβικού αίματος, τα οποία διανεμήθηκαν σε δύο δείγματα ορού από κάθε αιμοληψία και ψύχθηκαν στους -20°C.

Για τον ποσοτικό προσδιορισμό της PAPP-A, χρησι-

μοποιήθηκε ο αναλυτής Kryptor (Brahms AG, Berlin, Germany).

#### ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Για όλες τις στατιστικές αναλύσεις, χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS. Η στατιστική ανάλυση περιλαμβάνει τις παρακάτω μεθόδους:

- περιγραφική στατιστική με περιγραφικά στατιστικά μέτρα, γραφικές παραστάσεις και πίνακες και
- ελέγχους υποθέσεων για την εύρεση διαφορών ή συσχετίσεων.

#### A. Περιγραφή χαρακτηριστικών του δείγματος

Εδώ δίνεται μία περιγραφή της κατανομής όλων των χαρακτηριστικών που έχουν καταγραφεί στο δείγμα. Η περιγραφή περιλαμβάνει για τις μετρήσεις τα βασικά στατιστικά μέτρα:

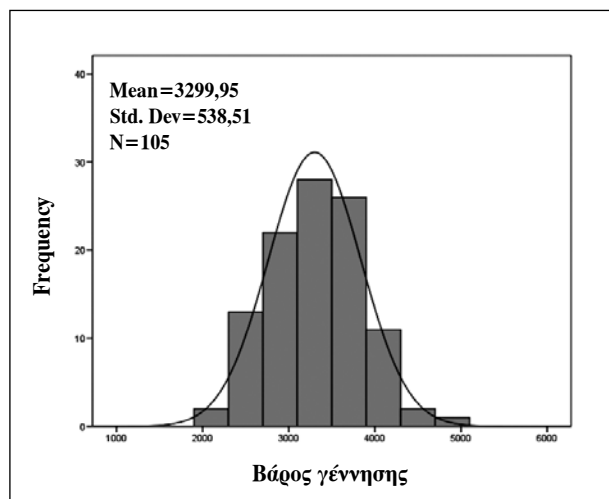
- Μέση τιμή (mean)
- Διάμεσο (median)
- Τυπική απόκλιση (std. deviation)
- Ελάχιστη τιμή (minimum)
- Μέγιστη τιμή (maximum)

#### 1. Ηλικία γυναικών

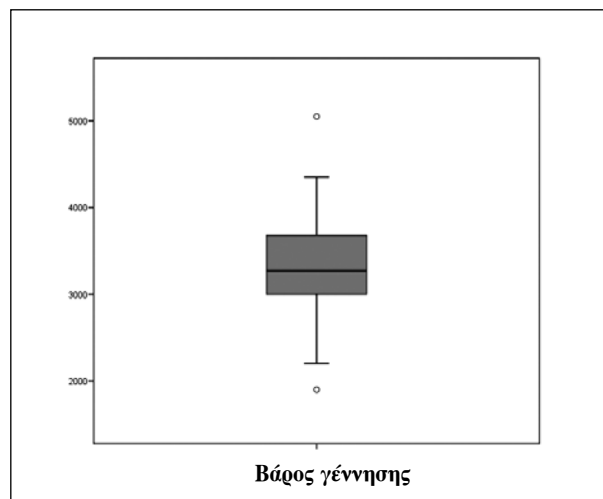
Στον πίνακα 1, δίνονται τα στατιστικά μέτρα των

**Πίνακας 3.** Η κατανομή συχνότητας, κατόπιν κατηγοριοποίησης των εβδομάδων σε 4 κατηγορίες

ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΥΗΣΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ PAPP-A					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	18-20	79	63,2	63,2	63,2
	21-23	12	9,6	9,6	72,8
	24-26	15	12,0	12,0	84,8
	27-28	19	15,2	15,2	100,0
	Total	125	100,0	100,0	



**Διάγραμμα 1.** Η κατανομή του βάρους γέννησης. Η μέση τιμή είναι 3299.95, η διάμεσος 3270 και η τυπική απόκλιση 538.510.



**Διάγραμμα 2.** Η κατανομή του βάρους γέννησης. Το ελάχιστο βάρος είναι 1900, ενώ το μέγιστο 5050.

ηλικιών από τις 81 γυναίκες για τις οποίες είχαμε τέτοια καταγραφή. Τα αποτελέσματα δείχνουν μέση τιμή 28.37 έτη, διάμεσο 29 έτη (δηλαδή το 50% των γυναικών ήταν κάτω από 29 ετών), τυπική απόκλιση 4.846, ενώ το εύρος των ηλικιών κυμαίνονταν από 18 (μικρότερη ηλικία) μέχρι 37 (μεγαλύτερη ηλικία) έτη.

## 2. Εβδομάδα μέτρησης της PAPP-A

Στον πίνακα 2, βλέπουμε τα στατιστικά μέτρα για την εβδομάδα μέτρησης της PAPP-A. Από τις 125 μετρήσεις PAPP-A που έχουμε (κάποιες από αυτές στις ίδιες γυναίκες), βλέπουμε ότι αυτές αρχίζουν από τη 18<sup>η</sup> εβδομάδα κύησης μέχρι την 28<sup>η</sup> εβδομάδα. Ο μέσος όρος είναι η 21<sup>η</sup> εβδομάδα, η διάμεσος η 19<sup>η</sup> εβδομάδα ενώ η τυπική απόκλιση είναι 3.594.

Στη συνέχεια, έγινε μία κατηγοριοποίηση των εβδομάδων σε 4 κατηγορίες (18-20, 21-23, 24-26, 27-28), των οποίων η κατανομή συχνοτήτων φαίνεται στον πίνακα 3.

## 3. Μέτρηση PAPP-A

Από τα στατιστικά μέτρα που αναγράφονται στον πίνακα 4, βλέπουμε ότι οι τιμές της PAPP-A παρουσιάζουν πολύ μεγάλη διακύμανση. Η μικρότερη τιμή είναι 3.94, ενώ η μεγαλύτερη 156.50. Η μέση τιμή είναι 28.18, η διάμεσος 21.5 και η τυπική απόκλιση 23.48.

## 4. Βάρος γέννησης

Τα στατιστικά μέτρα του βάρους γέννησης δίνονται στον πίνακα 5. Η μέση τιμή είναι 3299.95, η διάμεσος 3270 και η τυπική απόκλιση 538.510. Το ελάχιστο βάρος είναι 1900, ενώ το μέγιστο 5050, όπως φαίνονται στα διαγράμματα 1 και 2. Από τον έλεγχο Kolmogorov-

Smirnov, η κατανομή του βάρους δε διαφέρει σημαντικά από την κανονική κατανομή ( $p=0.749>0.05$ ).

## 5. Εβδομάδα γέννησης

Στον πίνακα 6, δίνονται τα στατιστικά μέτρα και η κατανομή της εβδομάδας γέννησης. Η μέση τιμή είναι 38.57 και η διάμεσος 39 εβδομάδες. Η μικρότερη τιμή 33 εβδομάδες και η μεγαλύτερη 41.

## 6. Σχέση εβδομάδας γέννησης με βάρος γέννησης

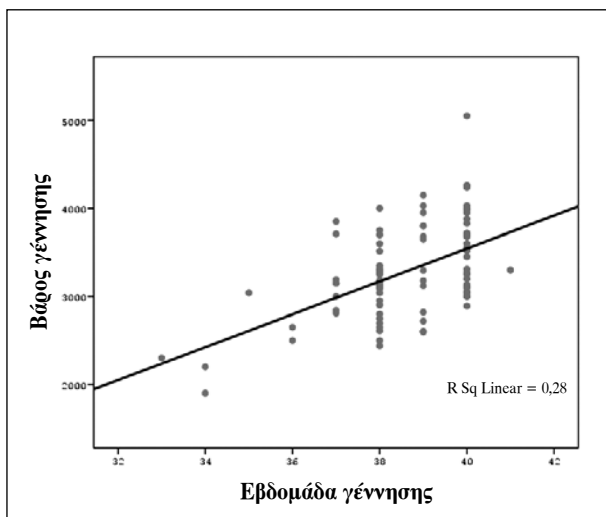
Όπως φαίνεται και στο διάγραμμα 3 και όπως είναι αναμενόμενο, υπάρχει σχέση θετική ανάμεσα στην εβδομάδα γέννησης και στο βάρος γέννησης. Ο συντελεστής Pearson είναι 0.529 ( $p=0.000$ ), ενώ οι Kendallll και Spearman είναι 0.342 ( $p=0.000$ ) και 0.455 ( $p=0.000$ ) αντίστοιχα.

## B. Συσχετίσεις ανάμεσα στην PAPP-A και στα χαρακτηριστικά του δείγματος

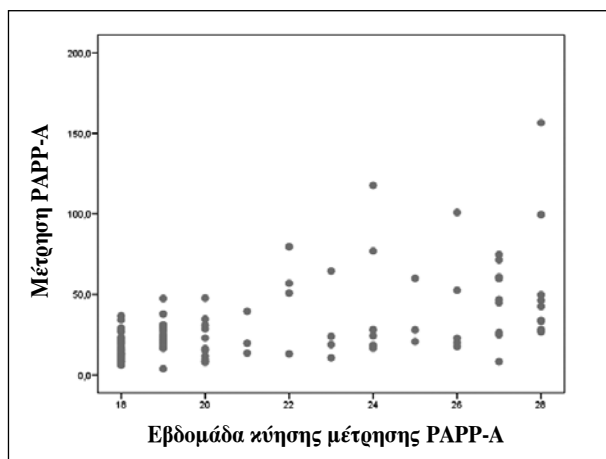
Στην παράγραφο αυτή εξετάζονται οι σχέσεις ανάμεσα στη μέτρηση της PAPP-A και στα υπόλοιπα χαρακτηριστικά που έχουν καταγραφεί στο δείγμα.

### 1. Σχέση μέτρησης PAPP-A με εβδομάδα μέτρησης

Η σχέση φαίνεται από τα διαγράμματα 4 και 5. Στο διάγραμμα 4, έχουμε το διάγραμμα διασποράς των δύο μεταβλητών όπου παρατηρούμε μία θετική συσχέτιση, δηλαδή μία γενική αύξηση των τιμών των μετρήσεων σε σχέση με την προχωρημένη εβδομάδα. Στο διάγραμμα 5, αυτό επιβεβαιώνεται ακόμα πιο παραστατικά. Συγκεκριμένα, βλέπουμε το ραβδόγραμμα όπου το ύψος κάθε στήλης παριστάνει τη μέση τιμή της μέτρησης PAPP-A



**Διάγραμμα 3.** Σχέση εβδομάδας γέννησης με βάρος γέννησης. Όπως φαίνεται, υπάρχει σχέση θετική ανάμεσα στην εβδομάδα γέννησης και στο βάρος γέννησης.



**Διάγραμμα 4.** Το διάγραμμα διασποράς των δύο μεταβλητών όπου παρατηρούμε μία θετική συσχέτιση, δηλαδή μία γενική αύξηση των τιμών των μετρήσεων σε σχέση με την προχωρημένη εβδομάδα.

στις 4 διαφορετικές κατηγορίες εβδομάδων που ορίστηκαν προηγουμένως, ενώ η κατακόρυφη γραμμή παρουσιάζει διάστημα μίας τυπικής απόκλισης γύρω από τη μέση τιμή. Παρατηρούμε αύξηση της μέτρησης κατά μέσο όρο αλλά και αύξηση της διακύμανσης γύρω από τη μέση τιμή.

Στον πίνακα 7, αναγράφονται όλα τα στατιστικά δεδομένα. Παρατηρούμε ότι η θετική αυτή συσχέτιση είναι στατιστικά σημαντική.

Pearson  $r=0.543$ ,  $p=0.000... <0.0005$

Kendall  $\tau=0.423$ ,  $p=0.000... <0.0005$

Spearman  $\rho=0.566$ ,  $p=0.000... <0.0005$

**Πίνακας 4.** Τα στατιστικά μέτρα που παρουσιάζουν την πολύ μεγάλη διακύμανση των τιμών της PAPP-A

ΜΕΤΡΗΣΗ PAPP-A		
N	Valid	123
	Missing	2
Mean		28,1820
Median		21,5000
Std. Deviation		23,48266
Minimum		3,94
Maximum		156,50

**Πίνακας 5.** Τα στατιστικά μέτρα του βάρους γέννησης

ΒΑΡΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ		
N	Valid	105
	Missing	20
Mean		3299,95
Median		3270,00
Std Deviation		538,510
Minimum		1900
Maximum		5050

## 2. Σχέση βάρους γέννησης με μέτρηση PAPP-A

Αρχικά, εξετάζουμε τη σχέση ανάμεσα στο βάρος γέννησης και στην PAPP-A σε όλα τα δεδομένα. Από τα διαγράμματα 6 και 7, τα οποία είναι διαγράμματα διασποράς, (στο διάγραμμα 6 έχουμε το βάρος με την αρχική μέτρηση και στο διάγραμμα 7 με τη μετασηματισμένη σε λογαριθμική κλίμακα), δε φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση. Αυτό επιβεβαιώνεται και από τους συντελεστές συσχέτισης Pearson, Kendall και Spearman που υπολογίστηκαν και για τις αρχικές μετρήσεις και για τις μετασηματισμένες. Σε όλες τις περιπτώσεις, ο συντελεστής βρέθηκε να μην έχει στατιστικά σημαντική διαφορά από το μηδέν ( $p>0.05$  και μάλιστα  $p>0.10$ ).

Σε ό,τι αφορά τη νέα μεταβλητή, που υπολογίσαμε διαιρώντας το λογάριθμο της PAPP-A με την εβδομάδα μέτρησης, αυτή εμφανίζει μία μικρή θετική συσχέτιση διασποράς με το βάρος γέννησης, όπως φαίνεται από το διάγραμμα 8. Οι έλεγχοι των συντελεστών συσχέτισης δείχνουν κάποια ένδειξη ότι η συσχέτιση δεν είναι ασήμαντη. Συγκεκριμένα: Ο συντελεστής Pearson είναι 0.190 ( $p=0.055$ ), ο συντελεστής Kendall είναι 0.127 ( $p=0.058$ ) και ο συντελεστής Spearman 0.196 ( $p=0.047 < 0.05$ ). Επομένως, μπορούμε γενικά να θεω-

**Πίνακας 6.** Τα στατιστικά μέτρα και η κατανομή της εβδομάδας γέννησης

ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ		
N	Valid	87
	Missing	38
Mean		38,57
Median		39,00
Std. Deviation		1,582
Minimum		33
Maximum		41

ρήσουμε ότι υπάρχουν ενδείξεις ότι η μέτρηση PAPP-A δεν είναι τελείως ασυσχέτιστη με το βάρος γέννησης.

### 3. Έγκυες χωρίς κανένα πρόβλημα-Συσχετίσεις

Έγινε επιλογή των γυναικών που δεν είχαν κανένα πρόβλημα και έγινε έλεγχος συσχέτισης της ηλικίας, του βάρους γέννησης και του λόγου  $\ln(\text{PAPP-A})$ /εβδομάδα μέτρησης. Οι συσχετίσεις φαίνονται στο διάγραμμα 9.

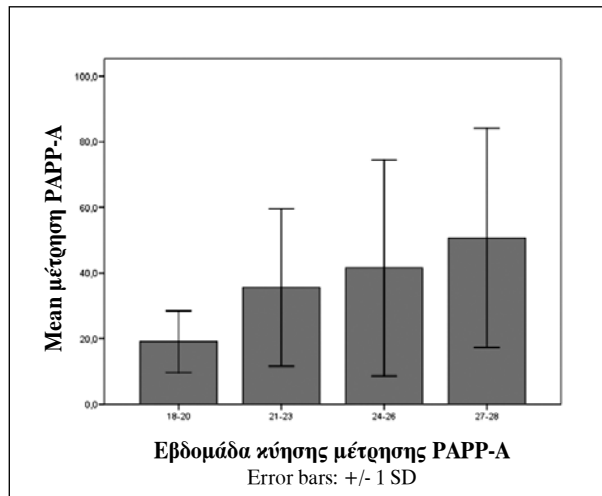
Παρόλο που φαίνεται μία αρνητική συσχέτιση του λόγου PAPP-A με την ηλικία και μία θετική με το βάρος γέννησης, μόνο η συσχέτιση με το βάρος γέννησης βρέθηκε στατιστικά σημαντική με τους ελέγχους που έγιναν (Pearson=0.229,  $p=0.039$ , Spearman=0.222,  $p=0.045$ ). Επίσης, δεν υπάρχει συσχέτιση ηλικίας-βάρους.

### 4. Σχέση PAPP-A με εμφάνιση προβλημάτων

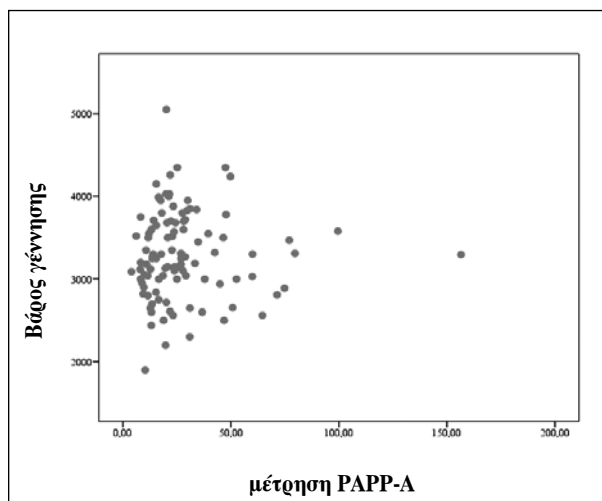
Φαίνεται ότι, στις 3 πρώτες κατηγορίες εβδομάδων, η μέτρηση PAPP-A είναι κατά μέσο όρο αυξημένη στις γυναίκες που δεν είχαν πρόβλημα, ενώ στην τελευταία κατηγορία η διαφορά είναι πολύ μικρή (μάλιστα στη λογαριθμική κλίμακα η μέση τιμή της κατηγορίας των προβλημάτων είναι μεγαλύτερη). Αυτό φαίνεται και στα διαγράμματα 10 και 11.

Έλεγχοι έγιναν ακόμη και για το λόγο  $\ln(\text{PAPP-A})$ /εβδομάδα μέτρησης ως προς την ύπαρξη προβλήματος. Από τους ελέγχους t-test και Mann-Whitney, δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά, αν και το t-test δίνει  $p=0.054$ , το οποίο δείχνει μία ένδειξη διαφορετικής τιμής για την κατηγορία των προβλημάτων, τουλάχιστον σε στάθμη σημαντικότητας 0.10.

Γενικά από τα αποτελέσματα, δε μπορεί να τεκμηριωθεί συνολικά για όλα τα προβλήματα μία στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέτρηση PAPP-A, παρόλο που υπάρχουν ενδείξεις μίας τάσης οι χαμηλές τιμές στις μετρήσεις PAPP-A που γίνονται νωρίς να σχετίζονται με προβλήματα.



**Διάγραμμα 5.** Το ύψος κάθε στήλης παρουσιάζει τη μέση τιμή της μέτρησης PAPP-A στις 4 διαφορετικές κατηγορίες εβδομάδων που ορίστηκαν προηγουμένως, ενώ η κατακόρυφη γραμμή παρουσιάζει διάστημα μίας τυπικής απόκλισης γύρω από τη μέση τιμή. Παρατηρούμε αύξηση της μέτρησης κατά μέσο όρο αλλά και αύξηση της διακύμανσης γύρω από τη μέση τιμή.



**Διάγραμμα 6.** Έχουμε το βάρος με την αρχική μέτρηση.

### 5. Σχέση PAPP-A με παθολογικές εκβάσεις (προβλήματα)

#### • Προωρότητα

Παρατηρούμε ότι για τις 7 περιπτώσεις προωρότητας οι μετρήσεις της 1<sup>ης</sup> κατηγορίας (18-20) εμφανίζονται σε όλο το εύρος των τιμών, η τιμή της 3<sup>ης</sup> κατηγορίας (24-26) εμφανίζεται στις χαμηλότερες τιμές, ενώ η τιμή της 4<sup>ης</sup> κατηγορίας (27-28) εμφανίζεται κοντά στο μέσο.

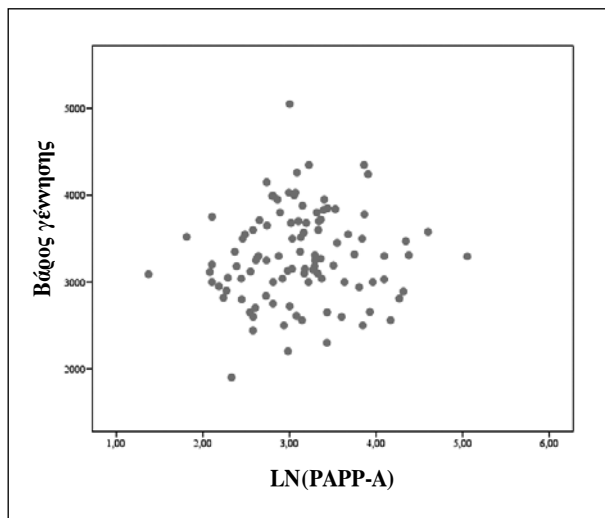
#### • Υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη (IUGR)

Για όλες τις περιπτώσεις IUGR, η μέτρηση PAPP-A έγινε την πρώτη κατηγορία εβδομάδας και οι μετρήσεις

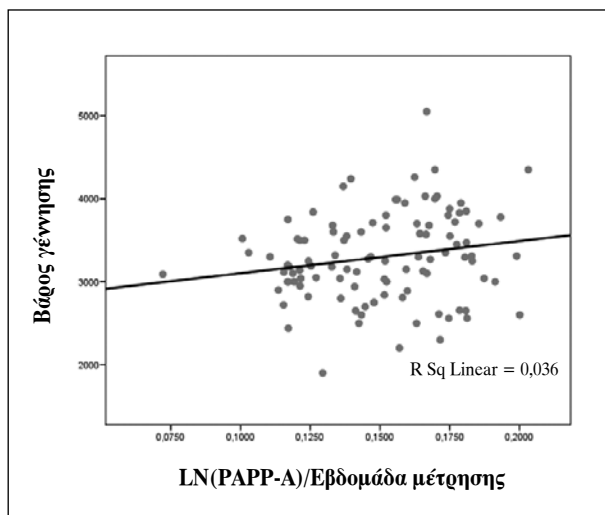
Πίνακας 7. Όλα τα στατιστικά δεδομένα

## ΜΕΤΡΗΣΗ PAPP-A

Εβδομάδα Κύησης	N	Mean	Median	Minimum	Maximum	Std. Deviation
18-20	78	19,086	17,255	3,9	47,7	9,3982
21-23	11	35,595	24,000	10,7	79,6	23,9918
24-26	15	41,536	24,350	16,6	117,7	32,9757
27-28	19	50,689	44,900	8,3	156,5	33,4465
Total	123	28,182	21,500	3,9	156,5	23,4827



**Λιάγραμμα 7.** Έχουμε το βάρος με τη μέτρηση μετασχηματισμένη σε λογαριθμική κλίμακα.



**Λιάγραμμα 8.** Σε ό,τι αφορά τη νέα μεταβλητή, που υπολογίσαμε διαιρώντας το λογάριθμο της PAPP-A με την εβδομάδα μέτρησης, αυτή εμφανίζει μία μικρή θετική συσχέτιση διασποράς με το βάρος γέννησης.

συγκεντρώνονται κοντά στο μέσο της κατανομής.

- Προεκλαμψία

Για όλες τις περιπτώσεις προεκλαμψίας, η μέτρηση PAPP-A βρίσκεται κοντά στο μέσο της κατανομής.

- Διαβήτη κύησης

Γενικά οι τιμές της PAPP-A των περιπτώσεων διαβήτη είναι χαμηλές, ιδίως στην πρώτη και στην τρίτη κατηγορία.

- Αυτόματη αποβολή (<24 εβδομάδες)

Οι 2 περιπτώσεις αποβολής αντιστοιχούν σε χαμηλές μετρήσεις PAPP-A.

- Ενδομήτριος Θάνατος (>24 εβδομάδες)

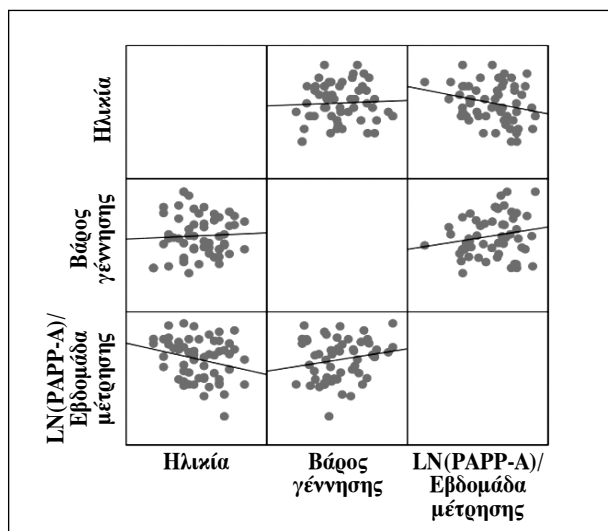
Η μοναδική περίπτωση ενδομήτριου θανάτου αντιστοιχεί σε ενδιάμεση τιμή της PAPP-A.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πραγματοποιήθηκαν 125 μετρήσεις PAPP-A σε έγκυες γυναίκες μεταξύ 18<sup>ης</sup> και 28<sup>ης</sup> εβδομάδας της κύησης. Στη συνέχεια, έγινε μία κατηγοριοποίηση των εβδομάδων σε 4 κατηγορίες (18-20, 21-23, 24-26, 27-28). Παρατηρήσαμε ότι οι τιμές της PAPP-A παρουσιάζουν πολύ μεγάλη διακύμανση. Η μικρότερη τιμή είναι 3.94 ενώ η μεγαλύτερη 156.50. Η μέση τιμή είναι 28.18, η διάμεσος 21.5 και η τυπική απόκλιση 23.48. Όπως ήταν αναμενόμενο, βρέθηκε θετική σχέση ανάμεσα στην εβδομάδα γέννησης και στο βάρος γέννησης.

Σε ό,τι αφορά τη σχέση μέτρησης PAPP-A με εβδομάδα μέτρησης, παρατηρούμε μία θετική συσχέτιση, δηλαδή μία γενική αύξηση των τιμών των μετρήσεων σε σχέση με την προχωρημένη εβδομάδα.

Σε ό,τι αφορά τη σχέση μέτρησης PAPP-A και βάρους γέννησης, τόσο στην απλή στατιστική μελέτη όσο και στη μετασχηματισμένη σε λογαριθμική κλίμακα, ο συντελεστής βρέθηκε να μην έχει στατιστικά σημαντική διαφορά από το μηδέν ( $p > 0.05$  και μάλιστα  $p > 0.10$ ). Υπολογίσαμε μία νέα μεταβλητή, διαιρώντας το λογάριθμο της PAPP-A



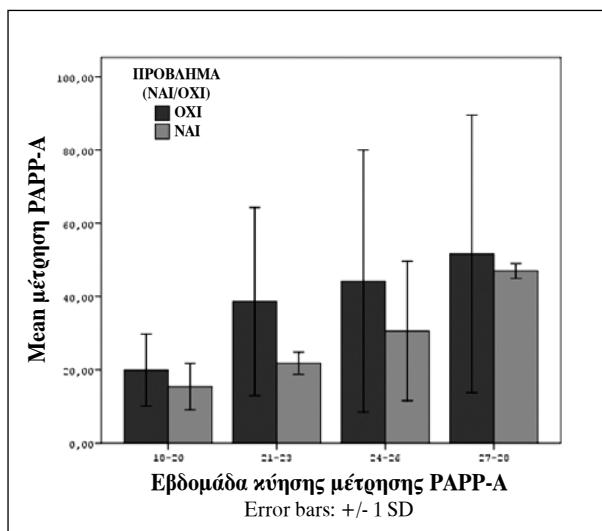
**Διάγραμμα 9.** Έγινε επιλογή των γυναικών που δεν είχαν κανένα πρόβλημα και έγινε έλεγχος συσχέτισης της ηλικίας, του βάρους γέννησης και του λόγου  $\ln(\text{PAPP-A})/\text{εβδομάδα}$  μέτρησης.

με την εβδομάδα μέτρησης. Αυτή εμφανίζει μία θετική συσχέτιση με το βάρος γέννησης, αν και μικρή. Επομένως, στην παρούσα μελέτη, μπορούμε γενικά να θεωρήσουμε πως υπάρχουν ενδείξεις ότι η μέτρηση PAPP-A δεν είναι τελείως ασυσχέτιστη με το βάρος γέννησης.

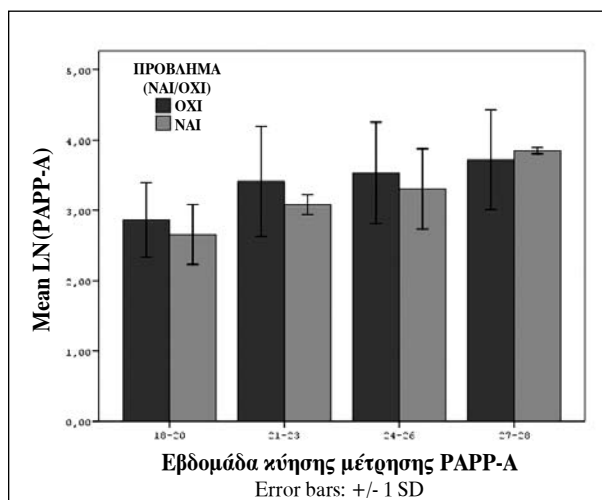
Στην ομάδα των γυναικών που δεν εμφάνισαν επιπλοκές της εγκυμοσύνης, φαίνεται μία αρνητική συσχέτιση του λόγου PAPP-A με την ηλικία και μία θετική με το βάρος γέννησης. Όμως, μόνο η συσχέτιση με το βάρος γέννησης βρέθηκε στατιστικά σημαντική με τους ελέγχους που έγιναν (Pearson=0.229,  $p=0.039$ , Spearman=0.222,  $p=0.045$ ). Επίσης, φαίνεται ότι στις 3 πρώτες κατηγορίες εβδομάδων, η μέτρηση της PAPP-A είναι κατά μέσο όρο αυξημένη στις γυναίκες που δεν εμφάνισαν επιπλοκές, ενώ στην τελευταία κατηγορία η διαφορά είναι πολύ μικρή.

Η μέχρι σήμερα παγκόσμια βιβλιογραφία αναφέρεται στη σχέση επιπέδων της PAPP-A και επιπλοκών της εγκυμοσύνης, όπως η προεκλαμψία, η υπολειπόμενη ενδομήτρια ανάπτυξη (IUGR), η προωρότητα και ο ενδομήτριος θάνατος κυρίως, αν όχι μόνο, κατά το διάστημα μεταξύ 11<sup>ης</sup> και 14<sup>ης</sup> εβδομάδας. Μάλιστα, φαίνεται πως η συσχέτιση με μετρήσεις, κατά το διάστημα αυτό της εγκυμοσύνης, παρουσιάζει ιδιαίτερα σημαντική στατιστική σημασία.

Πιθανότατα, πολυκεντρικές μελέτες με μεγάλο αριθμό μετρήσεων της PAPP-A κατά το δεύτερο τρίμηνο, θα μπορούσαν να αποκαλύψουν μία εξίσου σημαντική στατιστικά σημασία, σε ό,τι αφορά παθολογικές εκβάσεις της εγκυμοσύνης, όπως η προεκλαμψία, η ενδομήτρια



**Διάγραμμα 10.** Φαίνεται ότι, στις 3 πρώτες κατηγορίες εβδομάδων, η μέτρηση PAPP-A είναι κατά μέσο όρο αυξημένη στις γυναίκες που δεν είχαν πρόβλημα, ενώ στην τελευταία κατηγορία η διαφορά είναι πολύ μικρή.



**Διάγραμμα 11.** Έλεγχοι που έγιναν για το λόγο  $\ln(\text{PAPP-A})/\text{εβδομάδα}$  μέτρησης ως προς την ύπαρξη προβλήματος. Από τους ελέγχους δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά.

βραδύτητα ανάπτυξης, ο πρόωρος τοκετός και ο ενδομήτριος θάνατος.

### Summary

**Papadopoulos M, Giannoulis H, Zournatzi B, Tzafettas I.**  
*The importance of PAPP-A during the second trimester for the prognosis of adverse outcomes*  
*Helen Obstet Gynecol 20(4):363-370, 2008*

The purpose of this study is the investigation of a prob-

able relation between absolute values, but also kinetic of these values of PAPP-A and evolution of pregnancy, during the interval 18th–28th week, in reference to preeclampsia, intrauterine growth restriction, premature birth and stillbirth. We realized 125 measurements of PAPP-A at pregnant women between 18th–28th week of pregnancy. A subdivision to four weeks categories has occurred. We studied the relation between delivery week and birth weight, between PAPP-A levels and measurement week and between PAPP-A levels and birth weight. Into the group of pregnancies without adverse outcomes, we studied the relation between PAPP-A levels and maternal age but also between PAPP-A levels and birth weight. We investigated also the relation between PAPP-A levels and adverse outcomes. It seems that for the first three week categories (18-20, 21-23, 24-26) PAPP-A levels are higher into the group without adverse outcomes, while during the last week category (27-28) the difference is very low.

**Key words:** PAPP-A (Pregnancy Associated Plasma Protein A), second trimester, preeclampsia, premature birth, intrauterine growth restriction (IUGR), stillbirth.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Laursen LS, Overgaard MT, Sørensen R, Boldt HB, Sottrup-Jensen L, Giudice LC, Conover CA, Oxvig C. 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.* 2001 Aug 24; 504 (1-2): 36-40.
2. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, Yates JR 3rd, Conover CA. 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 U S A.* 1999 Mar 16; 96 (6): 3149-53.
3. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaidis 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 Oct; 25 (10): 949-53.
4. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaidis KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008 Jan ;28 (1): 7-10.
5. Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaidis KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Feb; 31 (2): 147-52.
6. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaidis KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Jan; 31 (1): 15-9.
7. Cowans NJ, Spencer K. First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. *Prenat Diagn.* 2007 Mar; 27 (3): 264-71.
8. Barrett SL, Bower C, Hadlow NC. Use of the combined first-trimester screen result and low PAPP-A to predict risk of adverse fetal outcomes. *Prenat Diagn.* 2008 Jan; 28 (1): 28-35.
9. Gordon C.S. Smith, Emily J. Stenhouse, Jennifer A. Crossley, David A. Aitken, Alan D. Cameron and J. Michael Connor. Early Pregnancy Levels of Pregnancy-Associated Plasma Protein A and the Risk of Intrauterine Growth Restriction, Premature Birth, Preeclampsia, and Stillbirth. *The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87 (4): 1762-1767.
10. Yuval Yaron, Sigal Heifetz, Yifat Ochshorn, Ofer Le-havi and Avi Orr-Urtreger. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat. Diagn* 2002; 22: 778-782.
11. Natasa Tul, Stanko Pusejnak, Joska Osredkar, Kevin Spencer and Ziva Novak-Antolic. Predicting complications of Pregnancy with first-trimester maternal serum free-β hCG, PAPP\_A and inhibin-A. *Prenat. Diagn.* 2003; 23: 990-996.
12. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, Hankins G, Berkowitz RL, Merkatz I, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Vidaver J, D'Alton ME. 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 Oct; 191 (4): 1446-51.
13. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, Silver R, Pergament E, Platt LD, Filkins K, Johnson A, Mahoney M, Hogge WA, Wilson RD, Mohide P, Hershey D, Wapner R; First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. 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 Oct; 191 (4): 1452-8.
14. Goetzl L, Krantz D, Simpson JL, Silver RK, Zachary JM, Pergament E, Platt LD, Mahoney MJ, Wapner RJ. Pregnancy-associated plasma protein A, free beta-hCG, nuchal translucency, and risk of pregnancy loss. *Obstet Gynecol.* 2004 Jul; 104 (1): 30-6.