

RASKAUSKOMPLIKAATIOIDEN RISKI PAPP-A -PITOISUUDEN
OLLESSA POIKKEUKSELLISEN MATALA – ONKO AIHETTA
TARKEMPAAN SEURANTAAN?

Kaisu Komulainen
Syventävien opintojen opinnäyte
Lääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Lääketieteen laitos /
Naistentaudit ja synnytysoppi
Lokakuu 2019

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

KOMULAINEN, KAISU L.: Raskauskomplikaatioiden riski PAPP-A-pitoisuuden ollessa poikkeuksellisen matala – Onko aihetta tarkempaan seurantaan?

Opinnäytetutkielma, 43 sivua

Tutkielman ohjaajat: Professori Leea Keski-Nisula, LT perinatologi Maija-Riitta Ordén

Lokakuu 2019

Asiasanat: Raskauteen liittyvä plasman proteiini A; ensimmäinen raskauskolmannes; raskauskomplikaatiot; seulonta

Ensimmäisen raskauskolmanneksen sikiöseulonnassa arvioidaan sikiön yleisimpien kromosomihäiriöiden riskiä. Seulonnassa mitataan äidin verestä raskauteen liittyvän plasmaproteiini A:n ja istukkahormonin pitoisuudet sekä ultraäänellä sikiön niskaturvotuksen paksuus. Matala plasmaproteiini A:n pitoisuus viittaa kohonneeseen kromosomihäiriön riskiin. Aiemmissä tutkimuksissa on havaittu matalan plasmaproteiini A -pitoisuuden liittyvän myös tiettyjen raskauskomplikaatioiden suurempaan ilmaantuvuuteen.

Kuopion yliopistollisen sairaalan naistenpoliklinikalla on tällä hetkellä käytäntönä seurata tarkemmin niiden naisten raskauksia, joissa plasmaproteiini A:n pitoisuus on ensimmäisen raskauskolmanneksen seulassa ollut $\leq 0,3$ MoM. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää esiintyykö näissä raskauksissa enemmän komplikaatioita kuin raskauksissa, joissa ensimmäisen raskauskolmanneksen seerumin PAPP-A-arvo on $0,8 - 1,2$ MoM eli normaali.

Tässä retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa aineiston raskaus- ja synnytystiedot saatiin Kuopion yliopistollisen sairaalan synnytysrekisteristä. Lopullinen aineisto koostui 3 851 raskaudesta, joissa 462 naisella PAPP-A arvo oli $\leq 0,3$ ja 3389 naisella arvo oli $0,8 - 1,2$ MoM. Analysoimme aineistoa IBM SPSS Statistics -ohjelman avulla. Käytetyt menetelmät olivat luokkamuuttujille Pearsonin nelikenttätesti, sekä normaalijakautuneita jatkuvia muuttujia analysoitaessa T-testi riippumattomille otoksille. Matalan PAPP-A-pitoisuuden yhteyttä raskaus- ja synnytyskomplikaatioihin tutkittiin monimuuttujatestauksella.

Tutkimusaineistossa naisilla, joilla mitattiin alkuraskaudessa poikkeavan matala plasmaproteiini A:n pitoisuus, oli lisääntynyt riski ennenaikaiseen synnytykseen ja pre-eklampsiaan. Heidän raskautensa päättyi useammin kiireelliseen- tai hätäkeisarileikkaukseen. Lisäksi vastasyntynyt oli useammin pienipainoinen raskauden keston nähden ja sai useammin tehohoitoa. Alkuraskauden matala plasmaproteiini A -pitoisuus oli yhteydessä myös istukan pienipainoisuuteen ja napanuoran poikkeavaan kiinnittymiseen istukkaan.

Tulokset tukevat aiempia havaintoja matalan PAPP-A-pitoisuuden yhteydestä yleisesti kohonneeseen raskauskomplikaatoriskiin. Kuopion yliopistollisen sairaalan naistenpoliklinikalla toteutettu riskiraskausseuranta mahdollistaa ongelmien varhaisen tunnistamisen jo ensimmäisten komplisoitumiseen viittaavien löydösten ilmaantuessa.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences
School of Medicine
Medicine

KOMULAINEN, KAISU L.: Decreased PAPP-A and risk for pregnancy complications – Is there need for further follow-up?

Thesis, 43 pages

Tutors: Professor Leea Keski-Nisula, PhD perinatologist Maija-Riitta Ordén

October 2019

Keywords: Pregnancy-Associated Plasma Protein-A; Pregnancy Trimester, First; Pregnancy Complications; Maternal Serum Screening Tests

The first trimester screening is a test for evaluating the risk for the most common fetal chromosomal abnormalities. The test combines maternal serum PAPP-A, free β -hCG and fetal nuchal translucency thickness. Low first trimester maternal serum levels of PAPP-A are commonly associated with an increased risk for chromosomal disorders. An association between low PAPP-A and increase in certain pregnancy complications has also been discovered in earlier research.

In Kuopio University Hospital Women's Outpatient Clinic the women with first trimester PAPP-A level 0,3 MoM or lower are under a closer follow-up during their pregnancies. The aim of this study was to investigate whether there is an increase in adverse pregnancy outcomes in low PAPP-A pregnancies compared to pregnancies with PAPP-A 0,8 – 1,2 MoM.

In this retrospective cohort study we used statistics from Kuopio University Hospital Birth Register. The study population consisted of 3 851 pregnancies in which 462 women had PAPP-A 0,3 MoM or lower and 3389 between 0,8 and 1,2 MoM.

The data was analyzed with IBM SPSS Statistics program. Method used for class variables was Pearson's chi-squared test and for normally distributed continuous variables T-test for independent samples. The correlation between low PAPP-A and pregnancy complications was studied with regression analysis.

In the study, women with early pregnancy low PAPP-A had increased risk for premature labor and pre-eclampsia. Urgent and emergency cesarean sections were more frequent in this group. Furthermore, the neonate was more often small for gestational age and received intensive care. Early pregnancy low PAPP-A was also associated with smaller placentas and abnormal placental cord insertion.

The results support earlier findings of low PAPP-A being associated with increased risk for pregnancy complications. High-risk pregnancy follow-up in Kuopio University Hospital Women's Outpatient Clinic enables early identification of possible complications.

Sisältö

| | |
|---|----|
| 1. Johdanto | 4 |
| 2 Kirjallisuuskatsaus | 5 |
| 2.1 PAPP-A istukan kehityksen säätelijänä | 5 |
| 2.2 Istukan kehitys | 6 |
| 2.3 IGF-systeemi ja PAPP-A..... | 7 |
| 2.3.1 PAPP-A kasvutekijöiden aktiivisuuden säätelijänä..... | 8 |
| 2.3.2 Kasvutekijöiden vaikutukset ja PAPP-A niiden mahdollistajana | 9 |
| 2.4 PAPP-A ja raskaus..... | 11 |
| 2.5 Poikkeavat PAPP-A-arvot -yhteys raskauskomplikaatioihin ja kliininen käyttö. 12 | |
| 2.5.1 Ensimmäisen raskauskolmanneksen seula..... | 13 |
| 2.5.2 Sikiön kromosomihäiriöt | 13 |
| 2.5.3 Poikkeava istukan muodostuminen ja kohtuun kiinnittyminen | 14 |
| 2.5.4 Sikiön kasvun hidastuminen ja syntyminen pienipainoisena..... | 15 |
| 2.5.5 Ennenaikainen synnytys..... | 17 |
| 2.5.6 Keskenmeno..... | 17 |
| 2.5.7 Kohtukuolema (<i>fetus mortus</i>)..... | 18 |
| 2.5.8 Äidin raskausajan kohonnut verenpaine ja pre-eklampsia..... | 20 |
| 3. Tutkimuksen tavoitteet..... | 22 |
| 4. Aineisto ja menetelmät..... | 23 |
| 5. Tulokset | 25 |
| 6. Pohdinta..... | 30 |
| 7. Yhteenveto | 34 |
| 8. Lähteet..... | 35 |

1. Johdanto

PAPP-A (Pregnancy-Associated Plasma Protein A) on yli kolmekymmentä vuotta sitten tunnistettu elimistön entsyymi, jota tuottavat raskauden aikana pääasiassa istukan synsytiotrofoblastit (1, 2). PAPP-A lisää biologisesti aktiivisen insuliinin kaltaisen kasvutekijän (IGF, insulin like growth factor) määrää hajoittamalla kasvutekijää inaktivoivia proteiineja (IGFBP, IGF binding protein). IGF-proteiinit säätelevät raskauden aikana mm. istukan ja sikiön kasvua. (3)

Naisen verestä eristetty PAPP-A on ollut noin 10 vuoden ajan kliinisessä käytössä Suomessa ensimmäisen raskauskolmanneksen trisomiaseulatutkimuksessa. Matalat arvot yhdistettynä korkeaan istukkahormonipitoisuuteen (hCG β) seulatutkimuksessa ovat liittyneet kohonneeseen Downin syndroomaan riskiin (4).

Poikkeavan matala seerumin PAPP-A-pitoisuus raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana on liitetty useissa tutkimuksissa myös kohonneeseen riskiin raskauskomplikaatioille, kuten sikiön kohdunsisäisen kasvun hidastumiseen (IUGR), syntymiseen pienikokoisena raskauden keston nähden (SGA), ennenaikaiseen synnytykseen, pre-eklampsiaan (PE) ja sikiön kohtukuolemaan (2, 5-13).

Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) äitiyspoliklinikalla on tällä hetkellä käytäntönä seurata tarkemmin niiden naisten raskauksia, joissa PAPP-A-arvo on ensimmäisen raskauskolmanneksen seulassa ollut alle 0,3 MoM (multiples of median). Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää KYS:n synnytysrekisterin 11-vuoden aineistosta (2003–2013), onko riskiraskausseuranta aiheellinen.

2 Kirjallisuuskatsaus

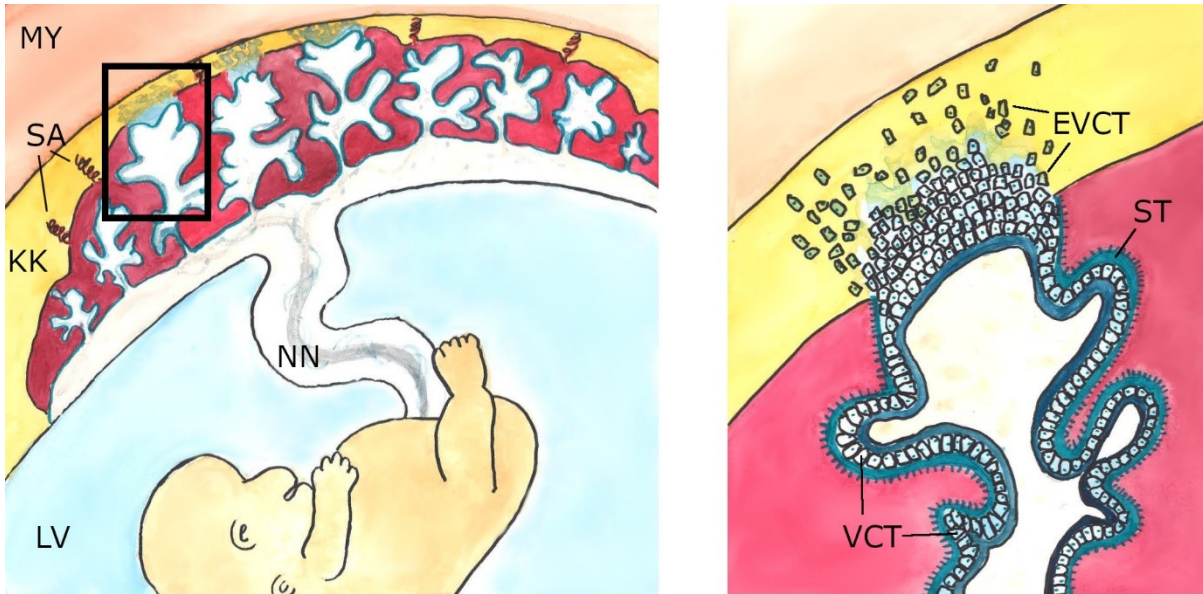
2.1 PAPP-A istukan kehityksen säätelijänä

PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) on sinkkiä sitovien metalloproteiinaisien perheeseen kuuluva proteiini, joka löydettiin vuonna 1974, kun Lin ryhmineen eristivät sen raskaana olevan naisen plasmasta (1). Nimestään huolimatta sitä erittyy aina hieman myös naisilla ilman raskautta, sekä miehillä. Naisilla PAPP-A:a muodostuu mm. munasarjoissa ja -joh-timissa, ja molemmilla sukupuolilla munuaisissa, paksusuoleessa, luuytimessä ja verisuonten seinämän sileässä lihaksessa.

Raskauden aikana PAPP-A mm. estää äidin immuunijärjestelmää hylkimästä sikiötä ja se edis-tää istukassa kudosten kasvua lisäten soluväliaineen mineralisaatiota, sekä verisuonten muo-dostusta (14). Istukassa PAPP-A:a muodostuu villus-(VCT) ja ekstravillussytotrofoblasteissa (EVCT), sekä synsytiotrofoblasteissa (ST). EVCT-soluissa sen erityis on kymmenkertaisesti vilkkaampaa kuin VCT-soluissa (15). EVCT-solut sijaitsevat villusten ankkuroituvassa päässä, trofoblasti-invaasion eturintamassa. Suurin osa seerumin PAPP-A:sta raskauden aikana on pe-räisin istukan synsytiotrofoblasteista (16). Istukan ja villusten rakennetta esitellään kuvassa 1.

Raskausaikana PAPP-A toimii istukan normaalille kehitykselle oleellisena entsyyminä, ja sen paikallinen pitoisuus täytyy säilyttää istukassa verrattain suurena. Koska PAPP-A pääsee istu-kasta suurena pitoisuutena myös raskaana olevan naisen systeemiseen verenkiertoon, sen ent-syymaattista aktiivisuutta on hillittävä kohdekudoksensa ulkopuolella. Jotta liialliset systeemiset vaikutukset estyisivät, PAPP-A kiertää raskausaikana seerumissa 2:2 heterotetrameerinä sitou-tuneena sitä inhiboivaan proMB-proteiiniin (proform of eosinophil major basic protein) (3). Ilman raskautta PAPP-A:n tuotanto on ihmisellä säädelty systeemisen tarpeen mukaan, jolloin sen tuotantoa ja toimintaa ei juuri tarvitse hillitä, ja PAPP-A kiertää seerumissa pääosin 400 kDa homodimeerinä (17).

PAPP-A vaikuttaa ei-raskaana olevilla mm. kudosten uudistumiseen ja tulehdusvaurioiden kor-jaantumiseen (18). Onkin ehdotettu, että liian suuri määrä PAPP-A:ta systeemisessä verenkie-rrossa voisi aiheuttaa liioitellun kudostenvauriosteen esimerkiksi liittyen ateroskleroottisen pla-kin syntymiseen. Kudosten kasvua edistävänä tekijänä sen yhteyttä on luonnollisesti pohdittu myös kasvainmuodostuksessa (18).



Kuva 1. Vasemmalla sikiö ja istukka raskauden keston ollessa noin 6 viikkoa. Äidinpuoleisia kudoksia ovat myometriumi eli kohtulihaks (MY), spiraaliarteriat (SA) ja katokalvo (KK) sekä villusten välinen, äidin verellä täyttyvä tila. Sikiönpuoleisia kudoksia ovat lapsivesi (LV) napanuora (NN) ja istukan sikiönpuoleinen osa, josta villuspuusto työntyy kohti äidinpuoleisia kudoksia. Suurennuskuvassa oikealla yksittäinen villus, jota ympäröi äidin veri. Villuksen ankkuroituvassa päässä on ekstravillussytotrofoblasteja (EVCT). Istukassa PAPP-A:a muodostuu villus-(VCT) ja ekstravillussytotrofoblasteissa, sekä synsytiotrofoblasteissa (ST) (16). Kuvat: K. Komulainen lähettä mukailleen. (19)

2.2 Istukan kehitys

Istukka on raskaudessa kohdun limakalvolle kasvava levymäinen elin, jossa tapahtuu ravinto- ja muiden aineiden siirtyminen sikiön ja äidin välillä. Istukka koostuu karkeasti sikiönpuoleisesta suonikalvosta, äidinpuoleisesta katokalvosta, niiden välissä olevasta villuspuustosta, sekä villusten välitilasta. Villusten hiussuonet ovat yhteydessä sikiön verenkiertoon ja välitilassa virtaa äidin kohtuvaltimoiden spiraalipäistä peräisin oleva hapekas ja ravinteikas veri. Sikiöstä hapeton veri virtaa istukkaan kahta napavaltimoa pitkin ja palaa happeutuneena ja ravinteikkaampana takaisin napalaskimon kautta. Terve ja täysiaikainen istukka ilman kalvoja tai napanuoraa painaa keskimäärin 470 g ja on läpimitaltaan noin 20 cm.

Noin kuuden vuorokauden kuluttua hedelmöitymisestä tsygootti kiinnittyy pinnallaan olevan trofoblastisolukon avulla kohdun limakalvolle. Trofoblastit erilaistuvat kahdeksi solukerrokseksi, joista ulompänä ovat synsytiotrofoblastit ja sisempänä sytotrofoblastit. Synsytiotrofoblastit erittävät soluväliainetta pilkkovia entsyymejä, metalloproteinaaseja, ja ne pystyvät tunkeutumaan, eli invasoitumaan kohdun limakalvoon syövyttäen sitä tieltään. Invaasion alkaessa kohdun limakalvo muuttuu löyhemmäksi ja ravinnepitoisemmaksi katokalvoksi, joka myöhemmin muodostaa istukan äidin puoleisen osan.

Synsytiotrofoblastimassan työntyessä syvemmälle kohdun limakalvoon sen sisään aukeaa onteloita. Sytotrofoblastit muodostavat synsytiotrofoblastisolukon sisään villuksia, joissa kulkevat myöhemmin muodostuvat suonikalvon laskimot ja valtimot (20). Villusten päiden EVCT-solut tunkeutuvat läheisten kohtuvaltimoiden päätehaarojen, eli spiraalivaltimoiden läpi, ja korvaavat niiden endoteelin ja lihaskerroksen (21). Spiraalivaltimoiden läpimitta nelinkertaituu ja niiden supistumiskyky häviää, jolloin virtausvastus pienenee ja äidin veri pääsee syökseen villusten välitilaan (22).

Villuspuuston kehittyminen jatkuu raskauden viimeiselle kolmannekselle saakka. Lopulta äidin ja sikiön verta erottaa vain sikiön endoteelin ja synsytiotrofoblastin muodostama kaksi mikrometriä paksu kalvo (20).

2.3 IGF-systeemi ja PAPP-A

IGF (insulin like growth factor)-systeemi on tärkein kasvua välittävä tekijä sekä sikiöaikana että syntymän jälkeen (23). IGF-systeemiin kuuluvat insuliinin kaltaiset kasvutekijät IGF-1 ja -2, näiden reseptorit, R1 ja R2, sekä kuusi insuliinin kaltaisia kasvutekijöitä sitovaa proteiinia, IGFBP-1-6, jotka kuljettavat IGF-molekyylit kohdekudoksiinsa ja säätelevät niiden bioaktiivisuutta (24).

IGF-1 ja IGF-2 ovat keskenään lähes homologisia peptidejä, ja muistuttavat rakenteeltaan insuliinia. Niitä tuotetaan pääasiassa maksassa, mutta raskauden aikana myös istukassa. Raskauden aikana sikiön seerumin IGF-1-pitoisuus on suhteellisen matala. Syntymän jälkeen kasvuhormoni alkaa säädellä IGF-1-pitoisuutta, ja murrosiässä IGF-1-pitoisuus nousee huomattavasti (23).

IGF-2:n vaikutukset puolestaan kohdistuvat raskausaikaan. Normaaliraskaudessa sitä erittyy ensimmäisessä raskauskolmanneksessa runsaasti trofoblasteista, ja sen on havaittu olevan avainasemassa trofoblasti-invaasion onnistumisessa (25). Sen napaverestä mitattu pitoisuus on jopa kuusinkertainen IGF-1-pitoisuuteen nähden. Sikiön kasvua lisäävän vaikutuksen lisäksi IGF-2 lisää myös istukan kasvua ja ravinteiden kulkeutumista äidiltä sikiölle (26).

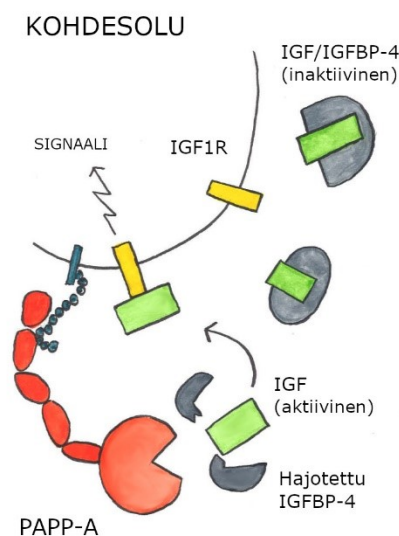
Molempien IGF-molekyyliden on *in vitro* havaittu lisäävän onnistuneessa trofoblasti-invaasiossa tarvittavia tekijöitä, kuten tunkeutuvuutta, solujen vaellusta, levyjalkojen muodostusta,

metalloproteinaasien tuottoa ja solunjakautumista. Ne myös lisäävät aktiivisten aminohapotransporttereiden määrää trofoblasteissa, vaikuttaen näin positiivisesti sikiön kasvuun. (25)

2.3.1 PAPP-A kasvutekijöiden aktiivisuuden säätelijänä

Eräs PAPP-A:n biologisista toiminnoista alkoi selvitä vuonna 1999, kun Lawrence tutkimusryhmineen eristi ihmisen fibroblastista insuliinin kaltaista kasvutekijää sitovaa proteiinia 4 (IGFBP-4) hajottavan entsyymien ja identifioi sen PAPP-A:ksi (27). Sitten useissa tutkimuksissa on havaittu PAPP-A:n vaikuttavan paikallisesti istukassa IGF-systeemiin kuuluvien molekyylien välisiin suhteisiin, ja nykyään uskotaan, että IGFBP-4 on PAPP-A:n pääasiallinen kohdemolekyyli (28). Eläinmalleissa on havaittu IGFBP-4-molekyylin hajoamisen olevan riippuvainen PAPP-A:sta. Conover tutkimusryhmineen mittasi PAPP-A-puutteisista hiirisikiöistä eristetyistä fibroblasteista IGFBP-4-molekyylin hajoamisen aktiivisuutta, ja totesi sen puuttuvan kokonaan (29). PAPP-A:n on todettu toimivan proteiinia hajottavana entsyyminä myös molekyyliä IGFBP-2 ja IGFBP-5. Toisin kuin IGFBP-4:lla, näillä on kuitenkin muitakin proteaaseja, jolloin PAPP-A:n vaikutus jää vähäisemmäksi (28).

IGF-molekyylit ovat verenkierrossa sitoutuneina IGFB-proteiineihin ja reseptoreihinsa. Ne muodostavat herkemmin sidoksia IGFBP:n kanssa, kuin sitoutuvat reseptoreihinsa. IGFBP-pitoisuus siis säätelee suoraan aktiivisen IGF:n määrää (24, 27). Jotta IGF-molekyyli voi vaikutuskohteessaan sitoutua solureseptoriinsa, sen täytyy ensin irrota IGFBP:sta. PAPP-A hajottaa IGFBP-4-molekyyliä, jolloin IGF vapautuu kompleksista ja pääsee vaikuttamaan reseptorinsa kautta. IGFBP-4 on todettu parituvan pääosin IGF-2-molekyylin kanssa (30). Raskauden aikana PAPP-A siis lisää erityisesti IGF-2:n bioaktiivisuutta, jolloin se välillisesti edistää alkiorakkulan kiinnittymistä kohdunseinämään, trofoblasti-invaasiota, normaalin villuspuuston kehittymistä sekä istukan ja sikiön kasvua (24, 31).



Kuva 2. PAPP-A hajottaa insuliininkaltaista kasvutekijää (IGF) sitovaa proteiinia (IGFBP-4), jolloin IGF pääsee sitoutumaan reseptoriinsa (IGF1R) ja kasvua edistävä signaali välittyy eteenpäin. Kuva: K. Komulainen lähettä mukailen. (32)

2.3.2 Kasvutekijöiden vaikutukset ja PAPP-A niiden mahdollistajana

Insuliinin kaltaisten kasvutekijöiden (IGF-1 ja IGF-2) solunjakautumista stimuloivaa ja kasvua edistävää vaikutusta on tutkittu hiirillä. Powell-Braxton tutkimusryhmineen selvitti IGF-1-puutteen vaikutusta kehittyvään hiirisikiöön ja havaitsi, että IGF-1-geenin toisen alleelin deleetio johtaa heterotsygootin sikiön 10–20 % lajitovereitaan pienempään syntymäpainoon. Samassa tutkimuksessa vastaavasti homotsygootin hiiren syntymäpaino oli vähintään 40 % normaalia pienempi (33). DeChiara ryhmineen tutki puolestaan IGF-2-geenin toisen alleelin deleetion vaikutusta hiirisikiöön. He totesivat näiden heterotsygoottien hiirten olevan syntyessään 40 % normaalia pienempiä (34). Conover ryhmineen tutki myöhemmin PAPP-A-geenin inaktiivoinnin vaikutusta hiirisikiöihin. Ryhmän mukaan homotsygootisti PAPP-A-puutteiset hiiret olivat syntyessään elinkelpoisia ja muutoin lajitoveriensä kaltaisia, mutta painoltaan 60 % vilittympiä pienempiä. Näistä hiiriälyistä eristetyissä fibroblasteissa ei havaittu lainkaan kasvutekijän aktivoitumiseen vaadittavaa IGFBP4-proteiinin hajoamista (29). Dubova ja Pavlov osoittivat vastaavasti tutkimuksessaan miten ihmisen napaseerumista mitattu matala IGF-1 pitoisuus oli yhteydessä pieneen istukkaan sekä vastasyntyneen kokoon (35).

Istukan muotoutuminen ja onnistunut äidin ja sikiön välisen yhteyden kehittyminen on kuitenkin monimutkainen alkuraskauden tapahtuma, ja PAPP-A-IGFBP-4-IGF-akseli on vain eräs sitä säätelevistä tekijöistä. Muista PAPP-A:n IGF-signalointiin kohdistuvista proteolyttisistä vaikutuksista ei ole vielä todisteita, mutta niiden mahdollisuus on pidettävä mielessä (28).

2.4 PAPP-A ja raskaus

PAPP-A:n pitoisuus mitataan äidin seeruminäytteestä raskauden ensimmäisen raskauskolmanneksen trisomiaseulassa yhdessä vapaan hCG-b:n kanssa. Ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana sen pitoisuus kasvaa eksponentiaalisesti, jolloin pitoisuus kaksinkertaistuu 3-4 päivän aikana. Tämän jälkeen pitoisuus edelleen nousee kohti loppuraskautta, ja laskee vasta synnytyksen jälkeen (36). Jotta pitoisuusmäärityksen tulos olisi luotettava ja vertailukelpoinen, täytyy mittaus suorittaa tietyllä aikavälillä, raskausviikoilla 9+0 – 11+6 (37). Raskauden keston lisäksi PAPP-A-pitoisuuteen vaikuttavia tekijöitä ovat mm. äidin paino ja pituus, tupakointi ja diabetes. Hedelmättömyyshoidot ja koeputkihedelmöitys (IVF) laskevat PAPP-A-pitoisuutta ensimmäisessä raskauskolmanneksessa, kun taas myöhemmin raskaudessa ne nostavat sitä (38). Toistaiseksi on epäselvää, miksi hedelmöityshoidot aiheuttavat vaihtelua seerumin merkkiaineiden pitoisuuksissa. Vaikuttaviksi tekijöiksi on ehdotettu hedelmöityshoidosta johtuvia useita samanaikaisia keltarauhasia ja alkion implantaatiopaikkoja, sekä hedelmöityshoidoissa käytettyjä lääkeaineita (39). PAPP-A-arvoon vaikuttavia tekijöitä on listattu taulukossa 1.

PAPP-A:n absoluuttinen pitoisuus mitataan yksikössä mIU/L, mutta laskettaessa standardoitua arvoa se muutetaan MoM-yksikköön (multiple of median), jolloin pitoisuuksia verrataan kyseisten mittausajankohdan raskausviikkojen mediaaniarvoon (jota kuvaa arvo 1). Tällöin esimerkiksi 0,5 MoM tarkoittaa puolta standardimediaanista.

Ensimmäisen raskauskolmanneksen trisomiaseulan riskianalyysissä huomioidaan PAPP-A:an vaikuttavista tekijöistä vain raskauden kesto, äidin paino, tupakointi ja diabetes (40). Taustatekijöiden puutteellinen huomioiminen voi aiheuttaa tutkimuksen herkkyyden ja tarkkuuden heikkenemistä (38). Savvidou et al. mukaan diabeteksen huomiointi ilman lajittelua alatyyppeihinsä (DM1, DM2) on ongelma erilaisten vaikutuserojen vuoksi (41). Eri tekijöiden vaikutukset voivat myös vaihdella raskauden edetessä –esimerkiksi afro-karibialaisen alkuperän PAPP-A-arvoa nostava ja tupakoinnin PAPP-A-arvoa laskeva vaikutus voimistuvat raskauden edetessä (42).

Taulukko 1. PAPP-A-pitoisuuteen mahdollisesti vaikuttavia tekijöitä

| Lisääviä tekijöitä | Vähentäviä tekijöitä |
|--|----------------------------------|
| pitkä äiti | äidin ylipaino |
| suuri istukka | tupakointi raskauden aikana* |
| ensimmäinen raskaus | sokeritauti** |
| tyttösikiö | poikasikiö |
| äidin etninen alkuperä: Afro-Karibia, Etelä-Aasia, Itä-Aasia | äidin etninen alkuperä: Kaukasia |
| monisikiöinen raskaus | hedelmättömyyshoito ja IVF*** |
| (2, 38, 41-45) | |

* Kaukasialaisilla tupakointi raskausviikoilla 11-13 vähentää seerumin PAPP-A-pitoisuutta keskimäärin 15,8 %, ja afro-karibialaisilla jopa 20,5%. Aasialaisilla tupakointi laskee PAPP-A-pitoisuutta vain 5 % (44). ** Tyypin 2 diabetes vähentää seerumin PAPP-A-pitoisuutta 25 %, ja tyypin 1 diabetes 9 %. Mikäli ei erotella diabetestyyppiä, diabeteksen vaikutus PAPP-A:a laskevasti on noin 16 % (41). *** Hedelmättömyyshoidot ja koeputkihedelmöitys vähentävät PAPP-A-pitoisuutta ensimmäisessä raskauskolmanneksessa ja lisäävät sitä myöhemmissä raskaudessa (38).

2.5 Poikkeavat PAPP-A-arvot -yhteys raskauskomplikaatioihin ja kliininen käyttö

Matalien PAPP-A-pitoisuuksien kytkeytyminen raskauden komplikaatioihin huomattiin jo pian proteiinin identifioinnin jälkeen vuonna 1974, mutta toiveet havainnon diagnostisesta käytöstä osoittautuivat silloin turhan optimistisiksi ja innostus laantui (36). Vuonna 1990 Brambati tutkimusryhmineen julkaisi tutkimuksen, jossa äidin seerumin PAPP-A-pitoisuuden todettiin olevan matalampi niissä raskauksissa, joissa sikiöllä on 21-trisomia (T21) eli Downin syndrooma (4). PAPP-A on sittemmin vakiintunut erääksi trisomiaseulonnan merkkiaineista. Koska PAPP-A on pääasiallisesti istukan tuottama hormoni, on luonnollista, että sen poikkeavan matalat pitoisuudet kielivät myös istukan toiminnan häiriöstä. Laajan kirjallisuuden mukaan matalat PAPP-A-arvot ensimmäisessä raskauskolmanneksessa voivat liittyä istukan kehityksen häiriöihin ja ennustaa myöhempää istukan vajaatoimintaa. Istukan toimintahäiriöistä puolestaan saattaa seurata mm. sikiön kasvun hidastumista, äidin verenpaineongelmia, ennen-aikainen synnytys tai jopa kohtukuolema (2).

Tutkimustulokset poikkeavan matalien PAPP-A-arvojen yhteydestä muihin komplikaatioihin kuin sikiön kromosomihäiriöihin ovat kuitenkin toistaiseksi niukkoja ja kahtalaisia. Lisäksi vaikka PAPP-A-arvon yhteys komplikaation esiintymiseen olisi tutkimuksessa ollut tilastollisesti merkitsevä, ei tutkimusryhmä välttämättä pidä yhteyttä tarpeeksi vahvana puoltaakseen PAPP-A-pitoisuuden käyttöä kyseisen komplikaation seulonnassa alkuraskaudessa (46).

2.5.1 Ensimmäisen raskauskolmanneksen seula

Suomen kuntien velvollisuutena on vuonna 2007 voimaan tulleen terveydenhuoltolakiin sisältyvän seulonta-asetuksen mukaisesti tarjota kaikille raskaana oleville seulontatutkimuksia, joiden tulee olla tasapuolisesti maksuttomia, vapaaehtoisia, yhtenäisiä ja laadukkaita (47). Tutkimusten avulla voidaan tarkkailla sekä äidin että sikiön terveydentilaa (40).

Sikiön kromosomipoikkeavuuksia seulotaan ensisijaisesti yhdistelmämenetelmällä, jolloin riskiluku lasketaan seerumin PAPP-A- ja hCG- β -pitoisuuksien, ultraäänen avulla mitattavan sikiön niskaturvotuksen (NT), sekä äidin iän avulla. Riskianalyysissa huomioitavia taustatekijöitä ovat äidin paino, viimeisten kuukautisten ajankohta, raskauden kesto sekä mahdollinen tupakointi ja sokeritauti. Verinäyte otetaan raskausviikolla 9+0 – 11+6 ja ultraäänikuvaus tehdään viikolla 11+0 – 13+6 (40). On tärkeää, että verinäyte otetaan aikaikkunassaan. Raskauden edetessä PAPP-A-pitoisuuksien ero trisomia- ja normaaliraskauden välillä pienenee ja määrittelyksen herkkyys kärsii. Eräs riskilukulaskennan ongelmista on ikäpainotuksesta johtuva seulonnan tarkkuuden heikentyminen äidin iän ollessa korkea. 40-vuotiailla todennäköisyys positiiviseen T21-tulokseen on noin 30 % ja 44-vuotiailla jopa 70-90 % (48). Yleisesti yhdistelmäseulonalla voidaan havaita noin 90 % T21-tapauksista, kun vääriä positiivisia sallitaan 5 % (49).

2.5.2 Sikiön kromosomihäiriöt

Yleisin kromosomihäiriö on 21-trisomia. Suomessa Down-lapsia syntyy vuosittain noin 70 (50). Toiseksi ja kolmanneksi yleisimpiä ovat 18- ja 13-trisomiat. Yleensä näissä häiriöissä alkuraskauden PAPP-A-pitoisuus on poikkeavan matala, sikiöllä voi esiintyä poikkeavaa niskaturvotusta ja äidin ikä lisää häiriön riskiä (49). Trisomiat 18 ja 13 johtavat lähes poikkeuksetta keskenmenoon, kohdunsisäiseen sikiökuolemaan tai lapsen menehtymiseen pian syntymän jälkeen. Kromosomihäiriöissä, erityisesti trisomioissa, PAPP-A:n matala pitoisuus juontuu siitä, että sitä erittävän istukan kehittyminen on hidastunut (40). Conoverin mukaan PAPP-A-geenin ilmentyminen trisomiaraskauksissa ei eroa normaalitilasta, mutta proteiinin erittyminen trofoblasteista ja kuljetus muihin kudoksiin on häiriintynyt, jolloin trisomiaraskauksissa seerumin PAPP-A-pitoisuus jää normaalia matalammaksi (18).

2.5.3 Poikkeava istukan muodostuminen ja kohtuun kiinnittyminen

Useiden raskauskomplikaatioiden taustalla ajatellaan olevan epänormaali istukan kehittyminen (46). Siksi istukka on kiinnostava tutkimusalue erityisesti seulontaa koskevissa tutkimuksissa varsinkin kun ennustetaan raskauskomplikaatioiden kehittymistä (51).

Istukan toiminta riippuu olennaisesti trofoblasti-invaasion onnistumisesta alkuraskaudessa. Istukan toimintahäiriöihin liitetään erityisesti epäonnistunut kohdun spiraalivaltimoiden muokautuminen väljemmäksi verikanaviksi (52). Poikkeamat istukan muodostumisessa ja kiinnittymisessä, eli plasentaatiossa, ovat yhteydessä istukan suoniston kohonneeseen virtausvastukseen, villusten vähentyneeseen ja riittämättömään verenvirtaukseen, fibriinin saostumiseen ja ohjelmoidun solukuoleman lisääntymiseen (53). Spiraalivaltimoiden tärkein tehtävä on tukea sikiön kasvua ja hyvinvointia, jolloin niiden häiriötila vaikuttaa voimakkaasti sikiön vointiin (52). Heikentyneestä verenvirtauksesta johtuen istukka voi lisäksi joutua iskeemiseen tilaan. Iskemiasta johtuva oksidatiivinen stressi aiheuttaa välittäjäaineiden, kuten sytokiinien vapautumista verenkiertoon, jolloin myös äidin terveydentila voi häiriintyä (54).

Komplisoituneissa raskauksissa, muun muassa sikiön kasvunhidastumassa ja pre-eklampsia-assa, istukoista on todettu hapenpuutteeseen liittyviä kudonvaurioita ja verisuonitukoksia, jotka istukkapatologian asiantuntijoiden mukaan voisivat olla ovat sekundäärisiä ja johtua heikosta plasentaatiosta (51).

Tutkittaessa PAPP-A:n yhteyttä istukan toimintahäiriöihin on havaittu käänteinen suora yhteys matalan PAPP-A:n ja kohtuvaltimon kohonneen virtausvastuksen välillä. Molemmat tekijät ovat yhteydessä raskauskomplikaatioihin, kuten pre-eklampsiaan ja sikiön kasvun hidastumiseen (55). Smith ryhmineen osoitti, kuinka ennen 11. raskausviikkoa mitattu raskaana olevan naisen matala PAPP-A-pitoisuus (alle 5. persentiiliä) lisäsi yli 40-kertaisesti istukan toimintahäiriöön liittyvää sikiön kohtukuolemariskiä (56).

Koska useissa tutkimuksissa on havaittu normaalin PAPP-A-pitoisuuden yhteys onnistuneeseen istukan muodostumiseen sekä kiinnittymiseen kohtuun, on myös vähäisen PAPP-A-pitoisuuden ja istukan enneaikaisen irtoamisen (ablatio placentae ante tempus) yhteyttä tutkittu. Amerikkalaisessa laajassa kohorttitutkimuksessa selvitettiin raskausviikoilla 10+0 – 13+6 mi-

tatun PAPP-A-pitoisuuden yhteyttä istukan ennenaikaiseen irtoamiseen. Aineisto koostui lopulta 137 915 naisesta, kun sen ulkopuolelle oli jätetty monisikiöiset raskaudet, sekä raskaudet, joissa ilmeni kromosomi- tai muu kehityshäiriö. Lisäksi äidit, joilla oli emättimen verenvuodoille altistavia tekijöitä poissuljettiin tutkimusryhmästä. Alimmassa 5. persentiilissä olevan PAPP-A-pitoisuuden ja istukan ennenaikaisen irtoamisen välillä havaittiin merkitsevä yhteys (OR 1,6; CI 1,3 – 2,0). Lisäksi irtoamisen havaittiin olevan yleisempää äideillä, joilla todettiin mihin tahansa etiologiaan liittyen kohonnut verenpaine raskausaikana (OR 2,5– 5,3; CI 1,2 – 7,9). Koska alkuraskauden matala PAPP-A-pitoisuus on kirjallisuuden mukaan yhteydessä raskausajan verenpainehäiriöihin, tutkittiin nyt PAPP-A-pitoisuuden merkitsevyyttä lisäksi vain niiden joukossa, joilla oli raskausajan kohonnut verenpaine. Yhteys matalan PAPP-A:n ja istukan ennenaikaisen irtoamisen välillä säilyi tällöinkin merkitseväenä (OR 1,9; CI, 1,2 – 3,1). (57)

Vastaavasti poikkeavan korkeat PAPP-A-pitoisuudet ovat olleet yhteydessä poikkeuksellisen syvään, katokalvon lihaskerrokseen asti ulottuvaan plasentaatioon, mikä tukee ajatusta PAPP-A:n roolista trofoblasti-invaasion edistäjänä (58, 59).

2.5.4 Sikiön kasvun hidastuminen ja syntyminen pienipainoisena

Syntynyt lapsi on pienipainoinen määritelmän mukaan painaessaan alle 2500 g. Suomessa noin 4,3 % lapsista syntyy pienipainoisina. Vastasyntyneistä huomattavan pieniä, paino alle 1500 g, on vuosittain vajaan prosentin verran. (60)

Sekä sikiön että syntyneen lapsen kokoa arvioidaan suhteessa raskauden keston. Yleisesti vastasyntynyt on raskauden keston nähden alipainoinen (SGA, small for gestational age), mikäli hänen painonsa sijoittuu kyseisessä väestössä 10 pienimmän persentiilin joukkoon. Käytetty pienipainoisuuden määritelmä vaihtelee tutkimuksittain, ja kasvukäyrät ovat väestökoh- taisia. (61) Suomessa lapsi määritellään alipainoiseksi, jos hänen syntymäpainonsa on vähintään 2 keskihajontaa (2 SD) normaalin kasvukäyrän alapuolella (62). Keskonen saattaa olla syntyessään pienipainoinen, mutta raskauden keston nähden hänen painonsa voi silti olla normaali.

Kohdunsisäinen kasvun hidastuminen (IUGR, intrauterine growth restriction tai FGR, fetal growth restriction) on eräs johtavista syistä perinataaliselle sairastavuudelle ja kuolemille (5).

Sikiön kasvun todetaan olevan hidastunutta, mikäli sikiö ei kasva potentiaaliinsa nähden normaalisti. Pienen syntymäpainon taustalla on useita tekijöitä, eivätkä kaikki SGA-lapset ole kärsineet sikiöaikaisesta kasvunhidastumisesta.

Kolmasosalla vastasyntyneistä pienipainoisuus johtuu perimästä, mutta lopuilla syynä on ollut äidistä tai istukasta johtuva ravinnon, hapen tai molempien puute. Äidin tupakointi laskee lapsen painoa keskimäärin 200 grammalla, ja runsaalle äidin raskaudenaikaiselle alkoholin käytölle altistuneista sikiöistä noin 80 % syntyy pienikokoisina.

Useimmiten äidistä tai istukasta johtuvan kasvuhäiriön taustalla on kuitenkin kohdun tai istukan huono verenkierto. Sen taustalla voi olla istukan heikko kiinnittyminen kohtuun, äidin krooninen sairaus, kuten diabetes tai verenpainetauti, tai raskausajan sairaus, kuten pre-eklampsia. Kohdun kasvua tarkkaillaan raskausaikana mittaamalla äitiysneuvolan tutkimuksessa toistetusti kohdunpohjan korkeutta. Tämän ollessa poikkeavan pieni, tai kun kohdunpohjan korkeuden kasvu taittuu kasvukäyrällä, sikiön kasvu tulee tarkistaa tarkemmin kaikututkimuksella. (63)

Kanadalaisen katsausartikkelin mukaan tutkimustulokset matalien PAPP-A-arvojen yhteydestä SGA-tapauksiin ovat kahtalaisia (46). Kuitenkin useissa tutkimuksissa on havaittu SGA:n olevan merkittävästi yleisempää raskauksissa, joissa ensimmäisen raskauskolmanneksen PAPP-A-arvo on ollut poikkeavan matala.

Suomessa hiljattain tehdyssä retrospektiivisessä väestöpohjaisessa rekisteritutkimuksessa (6) vahvistui yhteys äidin alkuraskauden matalan PAPP-A tason ja vastasyntyneen SGA:n sekä kohtukuoleman riskin välillä. Vuosina 2005–2008 kerätyssä aineistossa oli 19 536 naista, jotka osallistuivat alkuraskauden yhdistelmäseulontaan. Raskaudet olivat matalan riskin yksisikiöisiä raskauksia. Seulonnassa mitatun seerumin PAPP-A-pitoisuuden perusteella aineisto jaettiin matalan PAPP-A-tason ryhmään ($< 0,3$ MoM, alin 5. persentiili) ja vertailuryhmään ($\geq 0,3$ MoM). Matalan PAPP-A:n ryhmässä raskauden kestoon nähden pienipainoisten osuus oli 3,8 % ja vertailuryhmässä 1,1 % (OR, 3,41; CI, 2,37–4,91). Samassa tutkimuksessa myös kohtukuoleman esiintyvyys oli merkitsevästi korkeampi matalan PAPP-A:n ryhmässä ($p < 0,002$; OR, 3,59; CI, 1,76–7,32).

2.5.5 Ennenaikainen synnytys

Normaali raskaus kestää keskimäärin 280 vuorokautta eli 40 viikkoa. Mikäli synnytys käynnistyy ennen 37. raskausviikkoa, se määritellään ennenaikaiseksi. Synnytys ennen 32. raskausviikkoa määritellään hyvin ennenaikaiseksi. Synnytyksen yleiseen määritelmään kuuluvat yli 22+0 viikkoa kestänyt raskaus tai lapsen paino syntymähetkellä vähintään 500g. Muulloin puhutaan keskenmenosta. Suomessa vuonna 2016 elävänä syntyneistä lapsista 5,6 % syntyi ennenaikaisena ja 0,7 % ennen raskausviikkoa 32+0. (64)

Tutkimustulokset ovat olleet ristiriitaisia matalan PAPP-A arvon ja ennenaikaisen syntymän välillä. Kanadalaisessa koostekatsauksessa (46) esitellään neljä kohtuullisesti vertailtavissa olevaa viimeaikaista tutkimusta, joista kahdessa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa (N=2231 ja N=9450) osoitettiin heikosti merkitsevä yhteys alkuraskauden matalan PAPP-A-arvon ja ennenaikaisen synnytyksen välille (aOR 2,0; CI 1,0–3,8, p= 0,04 ja aOR 3,4; CI 1,7–6,9) (65, 66). Vastaavaa yhteyttä ei voitu osoittaa 663 naisen retrospektiivisessä tapaus-verrokkitutkimuksessa (67). Tuoreessa suomalaistutkimuksessa matala, ≤ 0.3 MoM, PAPP-A-pitoisuus oli kuitenkin erittäin merkitsevästi yhteydessä ennenaikaiseen synnytykseen (OR 2,5, CI 1,8–3,5, p<0,001) (8). Matalan PAPP-A:n ja ennenaikaisuuden yhteys selittynee tosin osin sillä, että matala PAPP-A-pitoisuus oli yhteydessä myös kohonneeseen riskiin pre-eklampsialle, istukan ennenaikaiselle irtoamiselle ja sikiön kasvuhäiriöille.

2.5.6 Keskenmeno

Keskenmenosta puhutaan silloin, kun raskaus keskeytyy ennen 22. raskausviikon päättymistä, ja kun syntyneen sikiön paino on alle 500 grammaa. Keskenmeno on yleisin raskauskomplikaatio; ainakin 15% kaikista raskauksista päättyy keskenmenoon. Yleisin tunnettu syy keskenmenoon on sikiön kromosomipoikkeavuus. Kromosomihäiriöiden ja keskenmenon riski kasvaa äidin iän myötä. Verenvuoto kohdusta alkuraskauden aikana on usein merkki keskenmenon uhasta. (68)

Seerumin PAPP-A-pitoisuuden on havaittu laskeneen niissä raskauksissa, joissa keskenmenon uhasta on merkkejä. Jo 1980-luvulla matalia PAPP-A-arvoja käytettiin ennustamaan mahdollinen tuleva keskenmeno viikkoja etukäteen, kun sikiö oli vielä hengissä (36). Tanskalaisessa

tutkimuksessa vuodelta 1990 mitattiin seerumin PAPP-A pitoisuus 128 raskaudessa, joissa ilmeni verenvuotoa kohdusta 7.-20. raskausviikolla. Arvoja verrattiin 240 komplisoitumattoman raskauden PAPP-A-pitoisuuksiin vastaavalla ajanjaksolla. Seerumin PAPP-A-pitoisuus oli matalampi niissä raskauksissa, joissa kohdun verenvuotoa esiintyi ($p=0,002$). Kuitenkin vain 18,7 % poikkeavan PAPP-A-pitoisuuden raskauksista päättyi lopulta keskenmenoon. (69)

Myös Hanita ryhmiseen tutki matalan PAPP-A-pitoisuuden yhteyttä riskiraskauksiin. Kyseessä oli prospektiivinen 14 kuukauden tutkimus, jossa tarkkailtiin riskiraskauksia ($N=42$) ja vertailuryhmää ($N=40$). Seurauksjakso sijoittui raskausviikoille 6–22. Seerumin PAPP-A-pitoisuus oli kontrolliryhmään verrattuna merkitsevästi matalampi niissä riskiryhmän raskauksissa, jotka päättyivät 22. raskausviikkoon mennessä spontaaniin aborttiin. ($p < 0,05$). (70).

Zhang ryhmiseen tutki, onko toistuvien keskenmenojen ja istukan PAPP-A-proteiinin ilmentämisen välillä yhteyttä. Tutkimuksessa verrattiin toistuvasti keskenmenoja saaneita (RSA, recurrent spontaneous abortion) naisia ($N=39$) ja kontrolliryhmää ($N=30$). Havaittiin, että RSA-ryhmässä sekä PAPP-A-proteiinin lähetti-RNA-pitoisuus että valmiin PAPP-A-proteiinin pitoisuus olivat merkitsevästi matalammat kuin kontrolliryhmässä ($p < 0,05$). (71).

Myös hollantilaisessa kohorttitutkimuksessa ($N=28\ 566$) matalan PAPP-A:n (alin 5. persenttiili) ja keskenmenon välille löytyi yhteys ($p < 0,05$) (72). Huomattakoon, että tässä tutkimuksessa keskenmeno määriteltiin raskauden keskeytymiseksi ennen 16. raskausviikon päättymistä.

Kanadalaisessa koostekatsauksessa tiivistetään, että useiden tutkimusten perusteella matalat PAPP-A-arvot (alin 5. persenttiili) ovat merkitsevästi yhteydessä spontaaniin aborttiin ($p < 0,05$) (46). Matalia PAPP-A-pitoisuuksia havaitaan istukan puutteelliseen kehittymiseen liittyen, sekä sikiön kromosomihäiriöissä. Nämä molemmat ovat riskitekijöitä keskenmenolle (73, 74).

2.5.7 Kohtukuolema (*fetus mortus*)

Suomessa kohtu- eli sikiökuolemaksi määritellään sikiön kuolema 22. raskausviikon jälkeen, tai kuolema, jossa sikiö on ollut painoltaan yli 500 grammaa (75). Kansainvälisesti keskenmenon ja kohtukuoleman raja vaihtelee raskausviikkojen 20 ja 28 välillä (76). Kohtukuolemalle

altistavia riskitekijöitä ovat aiemmat kohtukuolemat, diabetes, äidin iäkkyyys, ylipaino ja afroamerikkalaisuus, mutta vain pieni osa tapauksista lopulta selittyy näiden tekijöiden avulla. Tupakointi lisää sikiökuoleman riskiä. (77) Sikiökuolemien ennakoinniseksi ei toistaiseksi ole olemassa kliinisesti käyttökelpoista testiä, mutta kohtuvaltimon virtausvastusta kuvaava pulsatiliteetti-indeksi (PI) ja äidin seerumin PAPP-A-pitoisuus yhdistelmänä ovat lupaavia mahdollisuuksia istukan toimintahäiriöön liittyvien sikiökuolemien seulomiseksi (76).

Jo aiemmin mainitussa suomalaisessa Marttalan ryhmän retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa (N=19 536) havaittiin kohtukuolemia esiintyvän enemmän matalan PAPP-A:n ryhmässä ($< 0,3$ MoM) kuin vertailuryhmässä ($\geq 0,3$ MoM) (OR, 3,59; CI, 1,76–7,32, $p < 0,002$) (6). Vuotta myöhemmin Hollannissa toteutetussa retrospektiivisessä 28 566 naisen kohorttitutkimuksessa ei kuitenkaan todettu vastaavaa yhteyttä (72).

Nämä kaksi tutkimusta eivät ole täysin vertailtavissa. Hollantilaiset määrittivät kohtukuolemaksi sikiön kuoleman 16. raskausviikon jälkeen, kun Marttalan tutkimuksessa sekä Suomessa yleisesti vastaava raja on raskausviikko 22. Lisäksi PAPP-A-pitoisuuteen vaikuttavat tekijät huomioitiin Marttalan tutkimuksessa jo standardoitaessa pitoisuus MoM-yksikköön, kun hollantilaiset huomioivat nämä tekijät usean muuttujan regressioanalyysissa. Raskaudenkesto näytteenottohetkellä sijoittui aineistoissa lähes samalle aikavälille ja matalaksi PAPP-A:ksi määritettiin alin 5. persentiili. Äitien keski-ikä oli hollantilaisten aineistossa 35,1 vuotta ja Marttalan aineistossa noin 30 vuotta - ero juontuu ilmeisesti Hollannin terveydenhuollon säädöksistä. Hollannissa alkuraskauden sikiöseulontaa tarjottiin ennen vuotta 2004 vain yli 36-vuotiaille naisille. Vuodesta 2004 lähtien seulonnat ovat vapautuneet naisen iästä riippumattomiksi (72). Tutkimukseen kerättiin aineistoa vuosina 2002–2006, jolloin äitien keski-ikä on vinoutunut ylöspäin. Mahdollisesti tärkein eroavaisuus tutkimusten välillä oli Marttalan aineiston komplikaatitietojen perustuminen kansalliseen synnytysrekisteriin, kun taas hollantilaiset keräsivät tietoja komplikaatioista avoimella kyselylomakkeella. Van Ravenswaaij ryhmineen uskovatkin itse, että tiettyjen komplikaatioiden todellinen osuus saattoi olla aineistossa ilmoitettua suurempi.

2.5.8 Äidin raskausajan kohonnut verenpaine ja pre-eklampsia

Raskauden aikana kohonnut verenpaine todetaan 6–7 %:lla suomalaisista äideistä. Noin puolessa on kyse raskaushypertensiosta ilman valkuaisvirtaisuutta (proteinuriaa), kolmasosassa pre-eklampsiaa tai eklampsiaa ja viidesosassa kroonisesta hypertensiosta (78)

Kroonisessa hypertensiossa äidin verenpaine on yli 140/90 mmHg jo ennen 20. raskausviikkoa, eikä se palaudu normaaliksi synnytyksen jälkeen (79). Raskaushypertensioksi kutsutaan tilaa, jossa aiemmin normaalipaineisen naisen verenpaine on 20. raskausviikon jälkeen yli 140/90 mmHg, tai se on kohonnut lähtötasostaan yli 30/15 mmHg. Äidillä ei havaita proteinuriaa tai systeemisiä oireita, ja verenpaine palautuu normaaliksi synnytyksen jälkeen. (78)

Pre-eklampsian (PE) klassinen määritelmä on 20. raskausviikon jälkeen ilmenevä kohonnut verenpaine, >140/90 mmHg, ja proteiinin erittyminen virtsaan. Vaikka proteinuriaa ei havaitaisikaan, pelkkä hypertensio ja äidin systeemiset oireet, kuten trombosytopenia, keuhkoödeema sekä munuaisten ja maksan funktion heikkeneminen, voivat johtaa PE-diagnoosiin (79). Vain istukan synnyttäminen palauttaa äidin tilan normaaliksi.

PE on vakava raskauskomplikaatio, jolla on merkittävä rooli muun muassa ennenaikaisten synnytysten, sikiön kasvun hidastumisen ja sikiökuolemien esiintymisessä (9). Se selittää maailmanlaajuisesti äitikuolleisuudesta 10–15 % (54). Suurin osa kuolemista tapahtuu alueilla, joilla hoitoressurit ovat heikot (80). Suomessa pre-eklampsia todetaan 4–5 %:lla ensisynnyttäjistä ja 1–3 %:lla aikaisemmin synnyttäneistä (78). Varhaiseen muotoon liittyy usein heikko istukan muodostuminen ja kiinnittyminen kohtuun, sekä puutteellinen villuspuuston kehitys, joista seuraa istukan suoniston poikkeuksellisen suuri virtausvastus (81). Heikko plasentaatio ei kuitenkaan yksinään selitä pre-eklampsian puhkeamista (82, 83). Raskausajan tupakoinnin on todettu suojaavan pre-eklampsialta (83).

Keinot ennakoida pre-eklampsian puhkeamista ovat laajan tutkimuksen alla (83). Äidin seerumista ensimmäisellä raskauskolmanneksella mitattu poikkeavan matala PAPP-A-pitoisuus sekä istukan erittämä kasvutekijä, PIGF (placental insulin like growth factor), ovat nousseet lupaavimmiksi yksittäisiksi merkkiaineiksi laajasta biokemiallisten tekijöiden listasta (21). PAPP-A ja PIGF ovat yhteydessä erityisesti pre-eklampsian vakavaan ja varhaiseen muotoon (9). Kuitenkaan yksittäisten tekijöiden avulla ei ole voitu ennustaa pre-eklampsian puhkeamista kliinisiä standardeja tyydyttävästi. Esimerkiksi vain 8–23 %:ssa pre-eklampsiatapauk-

sista PAPP-A-pitoisuus on ensimmäisen trimesterin seulassa alle 0,4 MoM. Suhteellinen tautipaine (odds ratio) pre-eklampsialle vaihtelee tällöin 1,5–4,6 välillä (21). Toisaalta osassa tutkimuksista ei ole löydetty lainkaan merkitsevää yhteyttä matalan PAPP-A:n ja pre-eklampsian kehittymisen välillä (46). Kolmesta prospektiivisesta tutkimuksesta koottujen tietojen perusteella erityisesti varhainen pre-eklampsia oli hyvin ennustettavissa tarkastelemalla äidin pre-eklampsialle altistavia ominaisuuksia, kohtuvaltimon virtausta, keskiverenpainetta ja PIGF-pitoisuutta. Tällöin pystyttiin ennustamaan varhaisen pre-eklampsian puhkeaminen 90 %:ssa tapauksista. PAPP-A-pitoisuuden lisääminen tarkasteltujen tekijöiden joukkoon ei lisännyt ennustearvoa. (84)

Raskausviikon 34 jälkeen puhkeavan myöhäisen pre-eklampsian ennustaminen ensimmäisessä raskauskolmanneksessa on osoittautunut haastavaksi (21). Myöhäinen pre-eklampsia on varhaista muotoaan vahvemmin assosioitunut äidin ominaisuuksiin, eikä niinkään istukan kehityshäiriöön. PAPP-A-pitoisuus kertoo istukan tilasta, eikä pitoisuudessa havaita myöhäisessä pre-eklampsiaassa merkitsevää eroa tutkimus- ja kontrolliryhmän välillä (85).

3. Tutkimuksen tavoitteet

Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) naistenpoliklinikalla on tällä hetkellä käytäntönä seurata tarkemmin niiden naisten raskauksia, joissa PAPP-A –arvo on ensimmäisen raskauskolmanneksen seulassa ollut $\leq 0,3$ MoM. Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää esiintyykö näissä raskauksissa enemmän komplikaatioita kuin raskauksissa, joissa ensimmäisen raskauskolmanneksen seerumin PAPP-A –arvo on $0,8 - 1,2$ MoM eli normaali. Selvitimme kliinisestä aineistosta, onko riskiraskausseuranta naistenpoliklinikalla aiheellinen, kun PAPP-A –arvo on matala.

4. Aineisto ja menetelmät

Tutkimus oli retrospektiivinen kohorttitutkimus. Aineiston raskaus- ja synnytystiedot saatiin Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) synnytysrekisteristä (Haikara), joka on vuonna 1989 perustettu synnytys- ja naistentautien yksikön ylläpitämä sähköinen tietokanta. Järjestelmä sisältää tiedot kaikista Kuopion sairaanhoitopiirialueen synnytyksiin päättyneistä raskauksista (raskauden kesto synnyttäessä $\geq 22+0$ viikkoa tai vastasyntyneen syntymäpaino yli 500 g). Rekisteriin on systemaattisesti kerätty tietoja raskauden ja synnytyksen kulusta, sekä vastasyntyneen lapsen ominaisuuksista ja terveydentilasta seitsemän päivän ikään saakka. Lisäksi rekisteri sisältää vanhempien ilmoittamat tiedot äidin painosta ja pituudesta, perussairauksista (mm. verenpainetauti ja diabetes), tupakoinnista ennen raskautta tai raskauden aikana (kyllä/ei), mahdollisista aiemmista raskauskomplikaatioista ja saaduista hedelmöityshoidoista. Tietokanta on yhä käytössä, ja palvelee sekä kliinistä- että tutkimustyötä.

Alkuperäinen tutkimusaineisto (N=3 961) koostui niistä Kuopion yliopistollisessa sairaalassa ajanjaksolla 2003–2013 synnyttäneistä naisista, joiden ensimmäisen raskauskolmanneksen sikiöseulonnessa mitattu seerumin PAPP-A-pitoisuus oli joko $\leq 0,3$ MoM (matalan PAPP-A:n ryhmä, N=489) tai 0,8 – 1,2 MoM (vertailuryhmä, N=3 472). Aineistossa verinäytteet otettiin raskauden keston ollessa 7+0 – 13+6 viikkoa. Keskimäärin näytteenotto tapahtui raskausviikolla 10 (SD 1,1). Seerumin PAPP-A-arvot on rutiiniluonteisesti määritetty ensimmäisen raskauskolmanneksen seulonnassa ISLABin laboratoriossa, ja aineistoksi valikoituivat ne synnyttäjät, joilla raskaus päättyi synnytykseen KYS:ssa. Aineistosta poistettiin monisikiöiset raskaudet (N=22), sekä kaikki raskaudet, joissa sikiöllä todettiin heti syntymän jälkeen rakenne- tai kehityshäiriö (N=88). Lopullinen aineisto koostui 3 851 raskaudesta, joissa 462 naisella PAPP-A arvo oli $\leq 0,3$ ja 3389 naisella arvo oli 0,8 – 1,2 MoM välillä. Kaikkiaan KYS:ssa synnytetään 26 903 kertaa vuosina 2003–2013 (KYS:n synnytysrekisteri). PAPP-A- näytteitä otettiin epäsystemaattisesti vuosina 2003–2006, mutta vuoden 2007 jälkeen näytteitä alettiin ottaa systemaattisemmin alkuraskauden seulontaan kuuluvana. Virallinen alkuraskauden järjestelmällinen seulonta alkoi KYS:ssa vasta vuonna 2010, joten aineistossa seulonta-ajankohdan vuosijakauman huippu sijoittuu vinoutuneesti vuoteen 2009 (SD 2,5).

Aineistossa ennenaikaisuuden määritelmänä oli synnytys ennen raskausviikkoa 37+0. Syntynyt lapsi oli SGA, mikäli hänen syntymäpainonsa oli raskauden kesto ja sukupuoli huomioiden

alimman 10 persentiilin joukossa. Pre-eklamsiaksi määriteltiin tapaukset, joissa äidin verenpaine oli toistuvasti yli 140/90 mmHg, valkuaista erittyi virtsaan yli 0,3–0,5 g vuorokaudessa ja potilas tarvitsi pre-eklampsian vuoksi sairaalaseurantaa.

PAPP-A-arvot määritettiin osana ensimmäisen raskauskolmanneksen seulontaa, jossa laskeaan ensisijaisesti riskiluku Downin syndroomalle. Laskimonäytteet kerättiin terveyskeskusten tai sairaaloiden laboratorioissa seerumiputkiin. Näytteiden annettiin ensin hyytyä huoneenlämmössä 30–90 minuuttia, jonka jälkeen näytteestä eroteltiin tutkittava seerumi sentrifugoimalla. Viilennetyt tai jäiset näytteet kuljetettiin analysoitavaksi laboratorioon.

Riskilaskentaohjelmana oli käytössä LifeCycle (PerkinElmer LifeSciences, Wallac, Turku, Suomi). Ohjelmaan syötetään äitiysklinikalta saadut äidin henkilötiedot, näytteenkeräysajankohta, äidin paino, tupakointihistoria, aiemmat Down-raskaudet, viimeisten kuukautisten alun päivämäärä ja lääkitykset. ISLAB:ssa ja Kuopion yliopistollisessa sairaalassa oli ennen vuotta 2008 käytössä LifeCycle 2.1, jossa PAPP-A:n standardiarvon laskennassa huomioitiin vain äidin paino, raskauden kesto ja diabetes. Tupakoinnin PAPP-A-pitoisuutta laskevaa vaikutusta ei siis riskilaskennassa otettu huomioon ennen vuotta 2008. Koska PAPP-A:n analyysin muuttuminen voi vaikuttaa PAPP-A arvoihin, tilastanalyseissä huomioidaan näytteenoton muutos (vuosina 2003–2007 969 näytettä ja vuosina 2008–2013 2882 näytettä). PAPP-A-pitoisuudet on saatu Auto-DELFI-fluoroimmunomäärityksellä. Riskinlaskentaohjelmassa pitoisuuksia verrataan väestömallin jakaumaan, jolloin näyte saa pitoisuutta vastaavan, raskauden keston verrannollisen MoM-arvon.

Aineiston analysoinnissa käytettiin ohjelmaa IBM SPSS Statistics 21 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Teimme aluksi kuvailevan tilastollisen analyysin, jossa selvitimme äidin, raskauden ja syntyneen lapsen ominaisuudet koko tutkimusaineistossa, sekä erikseen matalan PAPP-A:n ryhmässä ja vertailuryhmässä. Käytetyt menetelmät olivat luokkamuuttujille Pearsonin nelikenttätesti, sekä normaalijakautuneita jatkuvia muuttujia analysoitaessa T-testi riippumattomille otoksille. Matalan PAPP-A-pitoisuuden yhteyttä raskaus- ja synnytyskomplikaatioihin tutkittiin monimuuttujatestauksella. Vakiodussa OR-analyysissä PAPP-A:n lisäksi muuttujina olivat näytteenottoajankohta (vuosijakso ja raskausviikot), äidin ennen raskautta todettu diabetes, BMI alkuraskaudessa ja raskausajan tupakointi, sekä vastasyntyneen sukupuoli. Tilastollisen merkitsevyyden rajana pidettiin arvoa $p < 0,05$ ja suhteellista riskilukua laskettassa luottamusväli oli 95 %.

5. Tulokset

Tutkimusaineistossa 462 naisella seerumin PAPP-A-pitoisuus oli ensimmäisen raskauskolmanneksen seulassa $\leq 0,3$ MoM. Vertailuryhmän muodostivat 3 389 naista, joilla seerumin PAPP-A-pitoisuus oli vastaavasti 0,8–1,2 MoM. Taulukossa 1 on eritelty absoluuttisten PAPP-A-pitoisuuksien keskiarvoja, sekä matalien ja normaalien standardoitujen PAPP-A-arvojen esiintymistä eri näytteenottoajankohtina raskausviikkoihin nähden. Koska matalia PAPP-A-arvoja esiintyi suhteellisesti eniten naisilla, joilla näytteet otettiin alle 9. raskausviikkoa, jätettiin jatkoanalyysistä pois nämä naiset (N=186), jolloin aineisto koostui 3 665 raskaana olevasta naisesta. Heistä 381:lla oli PAPP-A- arvo $\leq 0,3$ ja 3284 naisella 0,8–1,2 MOM.

Taulukko 1. Absoluuttisten PAPP-A-pitoisuuksien keskiarvo raskausviikoittain, sekä näytteenottoajankohdan jakautuminen eri raskausviikoille verrokki- ja matalan PAPP-A:n ryhmissä

| Näytteenoton ajankohta, täydet viikot | PAPP-A | | | |
|---------------------------------------|----------------|--------------------|----------------|-------------|
| | mIU/l | | ≤ 0.3 MoM | 0.8–1.2 MoM |
| | keskiarvo (SD) | Näytteitä yhteensä | N (%) | N (%) |
| ≤ 8 . viikko | 190 (135) | 186 | 81 (43.5) | 105 (56.5) |
| 9. viikko | 406 (189) | 938 | 167 (17.8) | 771 (82.2) |
| 10. viikko | 709 (252) | 1488 | 116 (7.8) | 1372 (92.2) |
| 11. viikko | 1180 (432) | 800 | 54 (6.8) | 746 (93.3) |
| ≥ 12 . viikko | 2274 (916) | 439 | 44 (10.0) | 395 (90.0) |
| | | 3851 | | |

Aineistossa seerumin PAPP-A-pitoisuus mitattiin raskauden keston ollessa 7+0 – 13+6 viikkoa. Keskimäärin näytteenotto tapahtui raskausviikolla 10 (SD 1,1). Seerumin absoluuttinen PAPP-A-pitoisuus kasvaa alkuraskaudessa eksponentiaalisesti.

Taulukossa 2 esitetään matalien ja normaalien standardiarvojen yhteys näytteenottoajankohdan, sikiön pääperämittaan ja raskaana olevan naisen ominaisuuksiin yksimuuttujatestauksessa. Alkuraskauden matalat PAPP-A-arvot olivat tilastollisesti merkitsevästi yleisempiä aiemmin otetuissa näytteissä (≤ 2007) verrattuna myöhemmin otettuihin näytteisiin (≥ 2008). Lisäksi matalammat arvot olivat yleisempiä, kun näyte oli otettu aiemmilla raskausviikoilla, ja sikiöllä oli pienempi pääperämitta näytteenottohetkellä, sekä kun naisella oli raskautta edeltävästi todettu sokeritauti. Myös tupakointi ennen raskautta tai raskauden aikana oli yhteydessä matalampaan PAPP-A-arvoon. Lisäksi matalat arvot olivat yhteydessä raskaana olevan naisen painoindeksiin ja siviilisäätyn.

| | PAPP-A | | | <i>p</i> -arvo |
|---|------------------------|------------------------------|------------------------|----------------|
| | ≤ 0.3 MoM (N = 381) | 0.8-1.2 MoM (N = 3284) | Yhteensä (N = 3665) | |
| Näytteenottovuosi | | | | |
| 2003–2007 | 144 (37.8) | 748 (22.8) | 892 (24.3) | 0.0001 |
| 2008–2013 | 237 (62.2) | 2536 (77.2) | 2773 (75.7) | |
| Raskauden kesto näytteenottohetkellä, vrk | 72.7 (7.5) | 74.8 (6.9) | 74.6 (7.0) | 0.0001 |
| Sikiön pääperämitta, mm * | 57.8 (8.0) | 59.2 (8.2) | 58.7 (8.3) | 0.001 |
| Äidin ikä | 28.9 (6.0) | 29.3 (5.6) | 29.3 (5.6) | 0.163 |
| Äidin paino alkuraskaudessa, kg ** | 69.8 (17.4) | 69.4 (14.8) | 69.5 (15.1) | 0.668 |
| Äidin BMI alkuraskaudessa | 25.2 (6.5) | 24.4 (5.1) | 24.5 (5.3) | 0.018 |
| Perussairaudet alkuraskaudessa | | | | |
| Verenpainetauti | 12 (3.1) | 80 (2.4) | 92 (2.5) | 0.399 |
| Sokeritauti | 14 (3.7) | 36 (1.1) | 50 (1.4) | 0.022 |
| Tupakointi | | | | |
| Ennen raskautta | 126 (33.1) | 888 (27.0) | 1014 (27.7) | 0.013 |
| Raskauden aikana | 62 (16.3) | 293 (8.9) | 355 (9.7) | 0.0001 |
| Naimisissa / rekisteröity parisuhde | 171 (44.9) | 1658 (50.5) | 1966 (49.6) | 0.04 |
| Aiemmat synnytykset | | | | |
| 0 | 152 (39.9) | 1374 (41.8) | 1526 (41.6) | 0.743 |
| 1-3 | 215 (56.4) | 1785 (54.4) | 2000 (54.6) | |
| ≥ 4 | 14 (3.7) | 125 (3.8) | 125 (3.8) | |
| Aiempia keisarileikkauksia | | | | |
| 0 | 353 (92.7) | 3023 (92.1) | 3376 (92.1) | 0.838 |
| 1 | 22 (5.8) | 214 (6.5) | 236 (6.4) | |
| ≥ 2 | 6 (1.6) | 47 (1.4) | 53 (1.4) | |
| Aiemmat keskenmenot | | | | |
| 0 | 304 (79.8) | 2659 (81.0) | 2963 (80.8) | 0.846 |
| 1 | 58 (15.2) | 476 (14.5) | 534 (14.6) | |
| ≥ 2 | 19 (5.0) | 149 (4.5) | 168 (4.6) | |
| Nykyraskaus keinoalkuinen | 6 (1.6) | 44 (1.3) | 50 (1.4) | 0.708 |

Ilmoitetut arvot ovat keskiarvoja (1 SD) tai lukumäärä (%). * N = 3638 (366 + 3272), ** N = 3478 (355 + 3123). *P*-arvot laskettu T-testillä tai Pearsonin nelikenttäanalyysillä (Chi-square).

Taulukossa 3 esitetään raskaus- ja synnytystapahtumia suhteessa matalaan ja normaaliin standardoituun PAPP-A-tasoon. Kun naisella oli alkuraskaudessa matala PAPP-A-taso, hän synnytti tilastollisesti merkitsevästi useammin enneaikaisena ja hänen painonsa nousi vähemmän raskausaikana. Hän myös synnytti harvemmin spontaanisti alateitse ja hänen synnytyksensä päättyivät useammin joko kiireelliseen tai hätäkeisarileikkaukseen. Lisäksi vastasyntynyt oli useammin lyhyempi ja pienipainoinen raskaudenkestoon nähden, sekä lähes merkitsevästi useammin sukupuoleltaan poika. Istukan poikkeavuudet olivat myös matalan PAPP-A:n ryhmässä yleisempiä. Istukka oli erittäin merkitsevästi kevyempi ja lähes kolmasosalla (27.3 %) naisista napanuora oli kiinnittynyt istukkaan poikkeavasti, eli reunasta tai kalvoista. Syntymässä mitattu napavaltimon pH-arvo ei poikennut ryhmien välillä. Sen sijaan matalan PAPP-A:n ryhmässä vastasyntyneen Apgar-pisteet olivat tilastollisesti merkitsevästi vertailuryhmää matalammat.

Taulukossa 4 kuvataan yleisimpien raskauskomplikaatioiden riskiä suhteessa matalaan PAPP-A-tasoon monimuuttujatestauksessa. Kun naisella oli alkuraskaudessa matala PAPP-A-taso, raskauskomplikaatoriski suureni noin 1,6–2,1-kertaisesti verrattuna naisiin, joilla oli normaali PAPP-A-taso. Riski enneaikaiseen synnytykseen ja pre-eklampsiaan oli lisääntynyt noin 1,7–2,5-kertaisesti. Lisäksi vastasyntynyt oli useammin pienipainoinen raskaudenkestoon nähden ja sai useammin tehohoitoa. Istukan enneaikaisen irtoamisen sekä raskausdiabeteksen riski sen sijaan ei ryhmien välillä eronnut tilastollisesti merkitsevästi..

Taulukko 3. Raskauden ja synnytyksen kulku, sekä äidin ja lapsen synnytysominaisuudet suhteessa standardoituun alkuraskauden PAPP-A-arvoon

| | PAPP-A | | | <i>p</i> -arvo |
|--|------------------------|---------------------------|------------------------|----------------|
| | ≤ 0.3 MoM (N = 381) | 0.8-1.2 MoM (N = 3284) | Yhteensä (N = 3665) | |
| Äidin ikä synnyttäessä, vuotta | | | | |
| 16-25 | 123 (32.3) | 863 (26.3) | 986 (26.9) | 0.041 |
| 26-29 | 86 (22.6) | 887 (27.0) | 973 (26.5) | |
| 30-33 | 82 (21.5) | 792 (24.1) | 874 (23.8) | |
| 34-47 | 90 (23.6) | 742 (22.6) | 832 (22.7) | |
| Äidin painonnousu raskauden aikana, kg * | 12.2 (5.8) | 13.8 (5.3) | 13.6 (5.3) | 0.0001 |
| Raskauden kesto synnyttäessä, täyttä viikkoa | | | | |
| ≤ 28 | 7 (1.8) | 14 (0.4) | 21 (0.6) | 0.0001 |
| 29-32 | 10 (2.6) | 23 (0.7) | 33 (0.9) | |
| 33-36 | 29 (7.6) | 111 (3.4) | 140 (3.8) | |
| 37-39 | 156 (40.9) | 1427 (43.5) | 1583 (43.2) | |
| ≥ 40 | 179 (47.0) | 1709 (52.0) | 1888 (51.5) | |
| Synnytys käynnistetty ***** | 58 (15.2) | 491 (15.0) | 549 (10.6) | 0.319 |
| Synnytystapa | | | | |
| Alatiesynnytys | 278 (73.0) | 2582 (78.6) | 2860 (78.0) | 0.0001 |
| Avustettu alatiesynnytys***** | 35 (8.8) | 271 (8.3) | 306 (8.3) | |
| Elektiivinen sektio | 16 (4.2) | 191 (5.8) | 207 (5.6) | |
| Kiireellinen- tai hätäsektio | 52 (13.6) | 240 (7.3) | 292 (8.0) | |
| Syntyneen lapsen sukupuoli, poikia | 221 (58.0) | 1733 (52.8) | 1954 (53.3) | 0.053 |
| Syntymäpaino, g | 3234 (720) | 3517 (534) | 3487 (562) | 0.0001 |
| Syntymäpituus, cm ** | 48.1 (4.5) | 49.7 (3.2) | 49.4 (3.2) | 0.0001 |
| Istukan paino, g *** | 559 (131) | 604 (128) | 560 (130) | 0.0001 |
| Napanuoran kiinnittyminen | | | | |
| Keskeltä | 277 (72.7) | 2711 (82.6) | 2988 (81.5) | 0.0001 |
| Reunasta | 76 (19.9) | 508 (15.5) | 584 (15.9) | |
| Kalvoista | 28 (7.3) | 65 (2.0) | 93 (2.5) | |
| Napavaltimon pH | 7.24 (0.09) | 7.25 (0.09) | 7.25 (0.09) | 0.181 |
| Apgar-pisteet, 5 min | 8.8 (1.0) | 9.0 (0.7) | 9.0 (0.7) | 0.004 |

Ilmoitetut arvot ovat keskiarvoja (1 SD) tai lukumäärä (%). *N=2596 (248+2348) **N = 1236 (214+1022) ***N = 3611 (372+3239).**** Perätila, imukuppi tai pihtisynnytys. *****N = 2797 (327 + 2470). *****N = 2669 (401 + 2268). *P*-arvot laskettu T-testillä tai Pearsonin nelikenttä-analyysillä (Chi-square).

Taulukko 4. Alkuraskauden standardoidut matalat PAPP-A-arvot lisäävät riskiä raskaus- ja synnytyskomplikaatioille

| | PAPP-A | | | | | | |
|--|------------|-------------|---------------|----------------|--------|------------------|---------------|
| | ≤ 0.3 MoM | 0.8-1.2 MoM | OR (95% CI) | aOR* (95% CI) | p-arvo | Sensitiivisyys % | Spesifisyys % |
| Raskausdiabetes (GDM) | 81 (21.3) | 576 (17.5) | 1.3 (1.0–1.6) | 1.2 (0.9–1.6) | 0.172 | 12.3 | 90.0 |
| Ennenaikainen synnytys | 46 (12.1) | 148 (4.5) | 2.9 (2.0–4.1) | 2.5 (1.7–3.6) | 0.0001 | 23.7 | 90.3 |
| SGA | 71 (18.6) | 255 (7.8) | 2.7 (2.0–3.6) | 2.6 (2.0–3.6) | 0.0001 | 21.8 | 90.7 |
| Pre-eklampsia | 28 (7.3) | 141 (4.3) | 1.8 (1.2–2.7) | 1.7 (1.1–2.6) | 0.020 | 16.6 | 89.9 |
| Istukan ennenaikainen irtoaminen | 3 (0.8) | 10 (0.3) | 2.6 (0.7–9.5) | 2.9 (0.8–11.3) | 0.116 | 23.1 | 89.6 |
| Mikä tahansa yllä oleva komplikaatio | 134 (35.2) | 786 (23.9) | 1.7 (1.4–2.2) | 1.6 (1.3–2.1) | 0.0001 | 14.6 | 91.0 |
| Mikä tahansa yllä oleva komplikaatio, paitsi GDM | 67 (17.6) | 275 (8.4) | 2.3 (1.7–3.1) | 2.1 (1.5–2.8) | 0.0001 | 19.6 | 90.6 |
| Lapsi tehohoitoon | 64 (13.1) | 242 (7.0) | 2.0 (1.5–2.9) | 1.7 (1.2–2.5) | 0.003 | 18.2 | 90.2 |
| Yhteensä | 381 (100) | 3284 (100) | | | | | |

Ilmoitetut arvot ovat lukumääriä (%). Suhteellisen riskin (OR, odds ratio) luottamusväli (CI) on 95 %. *Vakioidussa OR (aOR) analyysissä PAPP-A:n lisäksi muuttujina näytteenottoajankohta (vuosijakso ja raskausviikot), äidin ennen raskautta todettu diabetes, BMI alkuraskaudessa ja raskausajan tupakointi, sekä vastasyntyneen sukupuoli.

6. Pohdinta

Tutkimuksemme vahvistaa aiempaa laajaa näkemystä siitä, että poikkeavan matala seerumin PAPP-A-pitoisuus alkuraskaudessa on yhteydessä raskauden komplisoitumiseen. Monimuuttujamallissa matalan PAPP-A-pitoisuuden ryhmässä todettiin 1,7-kertaisesti suurempi riski pre-eklampsialle, 2,5-kertaisesti suurempi riski ennenaikaiselle synnytykselle, 2,6-kertaisesti suurempi riski vastasyntyneen pienipainoisuudelle sekä 1,7-kertaisesti enemmän tarvetta vastasyntyneen tehohoitoon. Häätä- tai kiireellisten keisarileikkausten osuus oli lisäksi selvästi korostunut ja lisäksi napanuora kiinnittyi merkitsevästi enemmän istukkaan poikkeavasti matalan PAPP-A:n ryhmässä.

Vaikka aineistossamme pre-eklampsian vakioitu suhteellinen riski oli 1,7-kertainen matalan PAPP-A:n ryhmässä verrattuna kontrolliryhmään, testin sensitiivisyys, eli kyky tunnistaa pre-eklampsia, oli kuitenkin vain 16,6 %. Tulos vastaa aiempia, sillä tutkimusten mukaan vain 8-23 %:ssa pre-eklampsian komplisoimista raskauksista todetaan alkuraskaudessa poikkeavan matala ($\leq 0,4$ MoM) PAPP-A-pitoisuus (2, 10-13, 21, 86, 87). Matala PAPP-A-pitoisuus yhdistyy tutkimuksissa erityisesti varhain puhkeavaan pre-eklampsiaan, joka useammin johtuu selkeästi istukan toimintahäiriöstä. Näin ollen riskisuhde pre-eklampsialle tautimuotoja tarkemmin erottelematta vaihtelee suuresti. Matalan PAPP-A:n ja pre-eklampsian välinen yhteys on kiistatta olemassa, mutta pelkän PAPP-A-pitoisuuden perusteella pre-eklampsiaan sairastumista ei voida kliinisiä standardeja tyydyttävästi ennustaa. Alkuraskauden matalan PAPP-A:n ennustearvo voisi olla korkeampi, mikäli olisimme luokitelleet pre-eklampsiat vaikeusasteen mukaan.

Ennenaikainen syntymä oli erittäin merkitsevästi yhteydessä alkuraskauden matalaan PAPP-A-pitoisuuteen. Samankaltaisia tuloksia saatiin tuoreessa helsinkiläistutkimuksessa (8). Samassa tutkimuksessa todettiin matalan ($< 0,3$ MoM) PAPP-A-pitoisuuden olevan yhteydessä myös suurempaan keskenmenon riskiin. Meidän aineistomme sisälsi vain synnytykseen päättyneet raskaudet, joten matalan PAPP-A:n yhteyttä keskenmenoon ei voitu tutkia. Toisaalta iatrogeeninen ennenaikainen syntymä voi liittyä myös vaikeaan pre-eklampsiaan, ja siksi riski ennenaikaisuuteen voi osittain selittyä pre-eklampsialla.

Tutkimuksessamme matalan PAPP-A:n ryhmässä lähes joka viides syntyneistä lapsista oli SGA, kun vertailuryhmässä pienipainoisina syntyneiden osuus oli 7,8 % ($p < 0,0001$). Jo aiemmin esitellyssä suomalaisessa Marttalan ryhmän tutkimuksessa todettiin myös selkeä yhteys

matalan PAPP-A:n ja sikiön kasvuhäiriön välillä. Kyseisessä tutkimuksessa matalan PAPP-A-pitoisuuden raja-arvo oli tutkimustamme vastaavasti 0,3 MoM ja ainoastaan matalan PAPP-A:n ryhmässä raskauksia oli 921. Tupakointi, joka heikentää sikiön kasvua, oli sekä meidän että Marttalan ryhmän tutkimuksessa huomattavasti yleisempää matalan PAPP-A:n ryhmässä, mutta tämä huomioitiin kummassakin tutkimuksessa. Marttalan matalan PAPP-A-pitoisuuden ryhmässä SGA-osuus oli vain 3,8 %, kun meillä osuus oli vastaavasti 18,6 %. Marttalan tutkimuksessa vastasyntynyt kuitenkin määriteltiin SGA:ksi syntymäpainon ollessa alle -2SD, kun meidän aineistossamme määritelmänä oli vastaavasti syntymäpainon sijoittuminen pienimmän 10 persentiilin joukkoon.

Synnytystavoissa oli selvä ero ryhmien välillä. Kiireelliseen- tai hätäsektioon jouduttiin lähes kaksi kertaa useammin matalan PAPP-A-pitoisuuden raskauksissa verrattuna kontrolliryhmään (13,6 % vs. 7,3 %). Elektiiviseen sektioon päädyttiin yllättäen matalan PAPP-A:n ryhmässä hieman harvemmin kuin vertailuryhmässä. Sen sijaan napavaltimoveren pH-arvossa ei ryhmien välillä ollut merkitsevää eroa, jolloin voidaan päätellä komplisoituneissa synnytyksessä tehtyjen hoitopäätösten olleen oikea-aikaisia ja ajan sektiopäätöksestä syntymään lyhyt. Apgar-pisteet olivat kuitenkin matalan PAPP-A:n ryhmässä merkitsevästi matalammat kuin vertailuryhmässä ($p < 0,001$) sikiön mahdollisesti jo pidemmällä aikavälillä kokemaansa stressiin liittyen.

Istukkaan liittyvät löydökset ryhmien välillä olivat mielenkiintoisia. PAPP-A:n tiedetään olevan merkittävässä roolissa istukan normaalissa kehityksessä, ja toisaalta matala PAPP-A-pitoisuus on yhteydessä istukan toimintahäiriöihin. Jo aiemmissa tutkimuksissa on löydetty yhteys matalan PAPP-A-pitoisuuden ja istukan pienen koon välillä alkuraskaudessa (88). Tutkimuksessamme myös synnytetyt istukat olivat merkitsevästi pienempiä matalan PAPP-A:n ryhmässä vertailuryhmään nähden ($p < 0,001$), mutta nämä voivat selittyä myös lyhyemmällä raskauden kestolla.

Osittain kiireellisten- ja hätäkeisarileikkausten yleisyys voi selittyä poikkeavalla napanuoran kiinnittymisellä, joka oli yleisempää matalan PAPP-A-pitoisuuden raskauksissa. Napanuoran kiinnittyminen oli matalan PAPP-A:n ryhmässä lähes 30 %:ssa tapauksista poikkeavaa, eli napanuora oli kiinnittynyt istukan keskiosan sijasta sen reunaan tai kalvoon. Ero vertailuryhmään nähden oli erittäin merkitsevä. Kirjallisuushaussa emme löytäneet aiempia tutkimuksia tästä aiheesta.

Aiemmat tutkimustulokset poikkeavan napanuoran kiinnittymisen yhteydestä raskauskomplikaatioihin, kuten SGA:han, kohtukuolemaan ja ennenaikaiseen synnytykseen, ovat ristiriitaisia. Neljää tutkimusta tarkastellen systemaattisen katsauksen perusteella hätäsektio olisi kuitenkin merkitsevästi yleisempää niissä raskauksissa, joissa napanuoran kiinnittyminen oli poikkeavaa. (89). Aineistossamme matalan PAPP-A:n ryhmässä korostuivat sekä poikkeava napanuoran kiinnittyminen että hätäsektioiden osuus. Napanuoran poikkeavan kiinnittymisen etiologia ymmärretään vielä heikosti. Ajatellaan, että sen taustalla voisi osin olla istukan surkastuminen alueilta, joille on alkuraskaudessa kehittynyt normaalia heikompi verenkierto (89). Tällöin matalan PAPP-A:n yhteys etiologiaan olisi ymmärrettävissä PAPP-A:n ollessa istukan normaalin villuspuuston ja siten verenkierron kehittymisen edellytys.

PAPP-A-pitoisuuden ja eri raskauskomplikaatioiden välinen yhteys vaihtelee tutkimuksittain, ja vertailua vaikeuttaa osin PAPP-A-pitoisuudelle asetetun raja-arvon eroavaisuudet tutkimusten välillä. Matalan PAPP-A-pitoisuuden tiukemmilla raja-arvoilla yhteys komplikaatioihin on merkitsevämpi, mutta tällöin suurempi osuus komplikaatioista jää havaitsematta. Ajatellaan, että raskaudet, joissa alkuraskauden PAPP-A-pitoisuus on alle 0,3 MoM, sisältäisivät suurimman osan merkittävistä raskauskomplikaatioista (8). PAPP-A on biomarkkerina herkkä useiden äidin ja sikiön ominaisuuksien vaikuttaessa sen absoluuttiseen pitoisuuteen. Standardoitua PAPP-A-pitoisuutta laskettaessa osa näistä tekijöistä huomioidaan, mutta tästäkin huolimatta, vakioidut tekijät, mm. tupakointi ja synnyttäjän diabetes vaikuttivat yhä standardoituihin PAPP-A-pitoisuuksiin. Kaikkia PAPP-A-pitoisuuteen vaikuttavia tekijöitä kuitenkin on tuskin vielä tunnistettu - toisaalta kliinisessä käytössä voidaan joka tapauksessa edelleen huomioida vain muutamia merkittävimmin vaikuttavia tekijöitä. PAPP-A-pitoisuus nousee alkuraskaudessa voimakkaasti raskauden edetessä, joten myös oikea näytteenoton ajankohta on erittäin tärkeä tuloksen luotettavuuden kannalta.

Tämä opinnäytetyö perustui osittain samaan aineistoon kuin Jenni Ranta-Ylikuljun väitöskirjan osatyö (90). Ranta-Ylikuljun aineisto sisälsi 2 844 raskauden tiedot Kuopion yliopistollisesta sairaalasta vuosilta 2005–2007. Väitöstutkimuksessaan hän selvitti PAPP-A- ja fβ-hCG-pitoisuuksien yhteyttä raskauden komplisoitumiseen. Aineistosta poimittiin komplisoituneet raskaudet ja verrattiin niissä mitattua PAPP-A-pitoisuutta normaalisti edenneiden raskauksien pitoisuuksiin. Tutkimuksessa alkuraskauden PAPP-A-pitoisuus oli merkitsevästi matalampi pre-eklampsiaan sairastuneilla (0,79 MoM), ennenaikaisesti synnyttäneillä (0,80 MoM) ja raskauk-

sisä, joissa todettiin sikiön kasvuhäiriö (0,79 MoM), kuin vertailuryhmässä, jossa standardoidun PAPP-A-pitoisuuden mediaani oli 0,99 MoM ($p < 0,01$). Ranta-Ylikuljun mukaan riski komplikaatioille oli sitä suurempi, mitä matalammat PAPP-A- ja β -hCG-pitoisuudet olivat. Meidän tutkimusasetelmamme sen sijaan lähti kliinisestä näkökohdasta, eli tutkimme riskiä komplikaatioille tietyn PAPP-A-raja-arvon alittuessa. Joka tapauksessa näiden kahden tutkimuksen tulokset tukevat toisiaan. Joka kolmannella raskaana olevalla naisella, jolla todettiin alkuraskaudessa matala, alle 0,3 MoM PAPP-A-arvo, ilmeni loppuraskaudessa raskauskomplikaatioita, kuten SGA, pre-eklampsia, ennenaikainen synnytys, istukan ennenaikainen irtoaminen tai raskausdiabetes. Lisäksi yli joka neljännellä napanuoran kiinnittyminen istukkaan oli poikkeava, mikä voi osittain selittää myös sikiön kasvuhäiriöitä sekä suurempaa riskiä joutua päivystyksellisiin keisarileikkaussynnytyksiin.

7. Yhteenveto

Alkuraskaudessa määritettyjen biomarkkeripitoisuuksien yhteys raskauskomplikaatioihin on ollut pitkään kansainvälisesti laajan tutkimuksen alla. Useimmissa tutkimuksissa matala PAPP-A-pitoisuus on ollut kromosomipoikkeavuuksien lisäksi yhteydessä erityisesti pre-eklampsiaan, ennenaikaiseen synnytykseen ja sikiön kasvun hidastumiseen. Tutkimuksemme vahvistaa aiempaa näkemystä. Kuopion yliopistollisen sairaalan äitiyspoliklinikalla toteutetun matalaan PAPP-A-arvoon perustuvan riskiraskausseurannan voidaan näin ollen ajatella olevan perusteltua, vaikka suurin osa matalan PAPP-A-pitoisuuden raskauksista eteneekin lopulta synnytykseen ilman merkittäviä komplikaatioita.

8. Lähteet

References

1. Lin TM, Halbert SP, Spellacy WN. Measurement of pregnancy-associated plasma proteins during human gestation. *J Clin Invest.* 1974 Sep;54(3):576-82.
2. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr;87(4):1762-7.
3. Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L. Circulating human pregnancy-associated plasma protein-A is disulfide-bridged to the proform of eosinophil major basic protein. *J Biol Chem.* 1993 Jun 15;268(17):12243-6.
4. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn.* 1997 Sep;17(9):821-9.
5. 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.
6. Marttala J, Peuhkurinen S, Laitinen P, Gissler M, Nieminen P, Ryyanen M. Low maternal PAPP-A is associated with small-for-gestational age newborns and stillbirths. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Sep;89(9):1226-8.
7. Yliniemi A, Makikallio K, Korpimäki T, Kouru H, Marttala J, Ryyanen M. Combination of PAPP-A, fhCG β , AFP, PlGF, sTNFR1, and Maternal Characteristics in Prediction of Early-onset Preeclampsia. *Clinical medicine insights.Reproductive health.* 2015;9:13.
8. Kaijomaa M, Rahkonen L, Ulander V, Hämäläinen E, Alfthan H, Markkanen H, et al. Low maternal pregnancy-associated plasma protein A during the first trimester of pregnancy and pregnancy outcomes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2017;136(1):76-82.
9. Lambert-Messerlian G, Eklund EE, Chien EK, Rosene-Montella K, Neveux LM, Haddow HR, et al. Use of first or second trimester serum markers, or both, to predict preeclampsia. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health.* 2014;4(4):271-8.
10. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free β human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2000;107(10):1265-70.
11. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis.* 2002;22(9):778-82.

12. 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). *Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1446-51.
13. 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 in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2007;29(2):135-40.
14. 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 Apr;64(2):116-9.
15. Handschuh K, Guibourdenche J, Guesnon M, Laurendeau I, Evain-Brion D, Fournier T. Modulation of PAPP-A expression by PPARgamma in human first trimester trophoblast. *Placenta.* 2006 Apr;27 Suppl A:127.
16. Bonno M, Oxvig C, Kephart GM, Wagner JM, Kristensen T, Sottrup-Jensen L, et al. 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.* 1994 Oct;71(4):560-6.
17. Overgaard MT, Oxvig C, Christiansen M, Lawrence JB, Conover CA, Gleich GJ, et al. Messenger ribonucleic acid levels of pregnancy-associated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein: expression in human reproductive and nonreproductive tissues. *Biol Reprod.* 1999 Oct;61(4):1083-9.
18. Conover CA. Key questions and answers about pregnancy-associated plasma protein-A. *Trends Endocrinol Metab.* 2012 May;23(5):242-9.
19. Robbins JR, FAU SK, FAU ZV, Kapidzic M FAU - Bakardjiev, Anna,I., Bakardjiev AI. Placental syncytiotrophoblast constitutes a major barrier to vertical transmission of *Listeria monocytogenes*. *PLoS pathogens JID - 101238921.* 309 0.
20. Tuuri T, Sainio K. Alkion varhaisvaiheet ja naisen sukupuolielinten kehitys. In: Tapanainen J, Heikinheimo O, Mäkikallio K, editors. *Naistentaudit ja synnytykset.* Kustannus Oy Duodecim; 2019.
21. Poon LC, Nicolaidis KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstetrics and gynecology international.* 2014;2014.
22. Erkkola, Risto. "Pre-eklampsia On Istukkasairaus." *Duodecim : Lääketieteellinen Aikakauskirja* 114, no. 21 (1998): 2237-2242.
23. Cohen P. Overview of the IGF-I system. *Hormone research JID - 0366126.* 2006.
24. Irwin JC, Suen LF, Martina NA, Mark SP, Giudice LC. Role of the IGF system in trophoblast invasion and pre-eclampsia. *Hum Reprod.* 1999 Dec;14 Suppl 2:90-6.

25. Hiden U, Glitzner E, Hartmann M, Desoye G. Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. *J Anat.* 2009 Jul;215(1):60-8.
26. Kadakia R, Josefson J. The Relationship of Insulin-Like Growth Factor 2 to Fetal Growth and Adiposity. *Horm Res Paediatr.* 2016 Jan 27;85(2).
27. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. 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.
28. Oxvig C. The role of PAPP-A in the IGF system: location, location, location. *J Cell Commun Signal.* 2015 Jun;9(2):177-87.
29. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT, Johnstone EW, Laursen UH, Fuchtbauer EM, et al. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development.* 2004 Mar;131(5):1187-94.
30. Ning Y, Schuller AG, Conover CA, Pintar JE. Insulin-like growth factor (IGF) binding protein-4 is both a positive and negative regulator of IGF activity in vivo. *Mol Endocrinol.* 2008 May;22(5):1213-25.
31. Smith GC, Shah I, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Nelson SM, et al. Pregnancy-associated plasma protein A and alpha-fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 2006 Jan;107(1):161-6.
32. Monget P, Oxvig C. PAPP-A and the IGF system. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016 Jun;77(2):90-6.
33. Powell-Braxton L, Hollingshead P, Warburton C, Dowd M, Pitts-Meek S, Dalton D, et al. IGF-I is required for normal embryonic growth in mice. *Genes Dev.* 1993 Dec;7(12B):2609-17.
34. 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.* 1990 May 3;345(6270):78-80.
35. Dubova EA, Pavlov KA, Lyapin VM, Kulikova GV, Shchyogolev AI, Sukhikh GT. Expression of insulin-like growth factors in the placenta in preeclampsia. *Bull Exp Biol Med.* 2014 May;157(1):103-7.
36. Fialova L, Malbohan IM. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects. *Bratisl Lek Listy.* 2002;103(6):194-205.
37. Sikiön kehityshäiriöiden seulonta, ensimmäinen trimesteri [Internet].; 2019 [cited 28.4.2019]. Available from: <http://webohjekerja.mylabservices.fi/ISLAB/index.php?test=4548>.

38. Wright D, Silva M, Papadopoulos S, Wright A, Nicolaides KH. Serum pregnancy-associated plasma protein-A in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Apr 2.
39. Gjerris AC, Loft A, Pinborg A, Christiansen M, Tabor A. First-trimester screening markers are altered in pregnancies conceived after IVF/ICSI. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Jan;33(1):8-17.
40. Autti-Rämö I, Koskinen H, Mäkelä M, Ritvanen A, Taipale P. Raskauden ajan ultraääni-tutkimukset ja seerumiseulonnat rakenne- ja kromosomipoikkeavuuksien tunnistamisessa. <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe201204194014>: Stakes, FinOHTA; 2005.
41. Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2012;119(4):410-6.
42. Pandya P, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor in prospective screening for aneuploidies at 8-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(2):87-93.
43. Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 May;31(5):493-502.
44. Spencer K, Cowans NJ. Correction of first trimester biochemical aneuploidy screening markers for smoking status: influence of gestational age, maternal ethnicity and cigarette dosage. *Prenatal diagnosis JID - 8106540.* 2013.
45. Illescas T, Fernandez C, Ortega D, de la Puente M, Coronado P, Montalvo J. Influence of gravidity and foetal gender on the value of screening variables in the first trimester of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Mar;167(1):14-7.
46. Huynh L, Kingdom J, Akhtar S. Low pregnancy-associated plasma protein A level in the first trimester. *Can Fam Physician.* 2014 Oct;60(10):899-903.
47. Sikiöseulonnat [Internet].; 2006. Available from: <https://stm.fi/seulonnat/sikiöseulonnat>.
48. Lau GW, Feldman DS, Morales CM, Smith D, Edwards R, Williams J,3rd. First-trimester aneuploidy screening: is there a maternal age at which it loses effectiveness? *J Reprod Med.* 2014;59(9-10):443-7.
49. Wright D, Syngelaki A, Bradbury I, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 by ultrasound and biochemical testing. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(2):118-26.

50. Määttä T, Wilska M. Downin oireyhtymä. Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim; 2018.
51. Ghidini A, Gratacos E. Can prenatal screening reduce the adverse obstetric outcomes related to abnormal placentation? *Prenat Diagn.* 2014 Jul;34(7):613-7.
52. Salomon C, Yee SW, Mitchell MD, Rice GE. The possible role of extravillous trophoblast-derived exosomes on the uterine spiral arterial remodeling under both normal and pathological conditions. *BioMed research international JID - 101600173.* 2014.
53. Roman A, Desai N, Krantz D, Liu HP, Rosner J, Vohra N, et al. Maternal serum analytes as predictors of IUGR with different degrees of placental vascular dysfunction. *Prenat Diagn.* 2014 Jul;34(7):692-8.
54. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:467-74.
55. Herraiz I, Lopez-Jimenez EA, Garcia-Burguillo A, Nieto O, Villar OP, Escribano D, et al. Role of uterine artery Doppler in interpreting low PAPP-A values in first-trimester screening for Down syndrome in pregnancies at high risk of impaired placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 May;33(5):518-23.
56. Smith GC, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Cameron AD, Connor JM, et al. First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *JAMA.* 2004 Nov 10;292(18):2249-54.
57. Blumenfeld YJ, Baer RJ, Druzin ML, El-Sayed YY, Lyell DJ, Faucett AM, et al. Association between maternal characteristics, abnormal serum aneuploidy analytes, and placental abruption. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Aug;211(2):144.e9.
58. Desai N, Krantz D, Roman A, Fleischer A, Boulis S, Rochelson B. Elevated first trimester PAPP--a is associated with increased risk of placenta accreta. *Prenat Diagn.* 2014 Feb;34(2):159-62.
59. Thompson O, Otigbah C, Nnochiri A, Sumithran E, Spencer K. First trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy in pregnancies with abnormally invasive placentation. *BJOG.* 2015 Feb 2.
60. Heino A, Vuori E, Kiuru S, Gissler M. Perinataaltilasto – synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet 2017 sp; http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/137072/Tr38_18.pdf?sequence=5&isAllowed=y: Terveysten ja hyvinvoinnin laitos; .
61. Raatikainen K, Huurinainen P, Heinonen S. Smoking in early gestation or through pregnancy: a decision crucial to pregnancy outcome. *Prev Med.* 2007;44(1):59-63.

62. Saari A, Sankilampi U, Hannila M, Kiviniemi V, Kesseli K, Dunkel L. New Finnish growth references for children and adolescents aged 0 to 20 years: length/height-for-age, weight-for-length/height, and body mass index-for-age. *Ann Med*. 2011;43(3):235-48.
63. Erkkola R. Sikiön kasvun hidastuminen
. In: Ylikorkala O, Tapanainen J, editors. *Naistentaudit ja synnytykset*. Kustannus Oy Duodecim; 2011. p. 448-56.
64. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Ennenaikainen synnytys. Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi. 2019 Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2018 (Viitattu 30.4.2019).
65. Goetzinger KR, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. Association of first-trimester low PAPP-A levels with preterm birth. *Prenat Diagn*. 2010 Apr;30(4):309-13.
66. Kirkegaard I, Uldbjerg N, Petersen OB, Topping N, Henriksen TB. PAPP-A, free beta-hCG, and early fetal growth identify two pathways leading to preterm delivery. *Prenat Diagn*. 2010 Oct;30(10):956-63.
67. Saruhan Z, Ozekinci M, Simsek M, Mendilcioglu I. Association of first trimester low PAPP-A levels with adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2012;39(2):225-8.
68. Ulander VM, Mentula M, Nikander E. Keskenmeno. In: Tapanainen J, Heikinheimo O, Mäkikallio K, editors. *Naistentaudit ja synnytykset*. Kustannus Oy Duodecim; 2019.
69. Ruge S, Pedersen JF, Sorensen S, Lange AP. Can pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) predict the outcome of pregnancy in women with threatened abortion and confirmed fetal viability? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1990;69(7-8):589-95.
70. Hanita O, Roslina O, Azlin MI. Maternal level of pregnancy-associated plasma protein A as a predictor of pregnancy failure in threatened abortion. *Malays J Pathol*. 2012 Dec;34(2):145-51.
71. Zhang Y, Zhao Q, Xie Y, Su K, Yang J, Yang L. A correlation analysis between the expression of pregnancy-associated plasma protein A in basal decidual cells and recurrent spontaneous abortion. *Exp Ther Med*. 2013 Aug;6(2):485-8.
72. van Ravenswaaij R, Tesselaar-van der Goot M, de Wolf S, van Leeuwen-Spruijt M, Visser GH, Schielen PC. First-trimester serum PAPP-A and fbeta-hCG concentrations and other maternal characteristics to establish logistic regression-based predictive rules for adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn*. 2011 Jan;31(1):50-7.
73. Hustin J, Jauniaux E, Schaaps JP. Histological study of the materno-embryonic interface in spontaneous abortion. *Placenta*. 1990;11(6):477-86.
74. Alberman ED, Creasy MR. Frequency of chromosomal abnormalities in miscarriages and perinatal deaths. *J Med Genet*. 1977;14(5):313-5.

75. Lehtonen T, Tikkanen M, Laine J. Tupakointi raskauden aikana voi johtaa sikiökuolemaan ja istukan ennenaikaiseen irtoamiseen. *Duodecim* 2017;133:524–6.
76. D'Souza R, Shah PS. Predicting stillbirths—still a distant reality. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2015;122(1):56.
77. Tiitinen A. Kohtukuolema (sikiökuolema). In: *Lääkärikirja Duodecim*. ; 2018.
78. Ekholm E, Laivuori H. Pre-eklampsia ja muu raskaudenaikainen verenpaineen nousu . In: Ylikorkala O, Tapanainen J, editors. *Naistentaudit ja synnytykset*. Kustannus Oy Duodecim; 2011. p. 413-21.
79. Raio L, Bolla D, Baumann M. Hypertension in pregnancy. *Curr Opin Cardiol*. 2015 Jul;30(4):411-5.
80. von Dadelszen P, Magee LA. Pre-eclampsia: an update. *Curr Hypertens Rep*. 2014 Aug;16(8):8.
81. Allen RE, Rogozinska E, Cleverly K, Aquilina J, Thangaratinam S. Abnormal blood biomarkers in early pregnancy are associated with preeclampsia: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014 Nov;182:194-201.
82. Roberts JM, Bell MJ. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *J Reprod Immunol*. 2013 Sep;99(1-2):1-9.
83. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010 Aug 21;376(9741):631-44.
84. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(2):186-95.
85. Karahasanovic A, Sorensen S, Nilas L. First trimester pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin-beta in early and late pre-eclampsia. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Apr;52(4):521-5.
86. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free β -hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis*. 2005;25(10):949-53.
87. 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 in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007;29(2):128-34.

88. Sahraravand M, Jarvela IY, Laitinen P, Tekay AH, Ryyanen M. The secretion of PAPP-A, ADAM12, and PP13 correlates with the size of the placenta for the first month of pregnancy. *Placenta*. 2011 Dec;32(12):999-1003.
89. Ismail KI, Hannigan A, O'Donoghue K, Cotter A. Abnormal placental cord insertion and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews*. 2017;6(1):242.
90. Ranta JK, Raatikainen K, Romppanen J, Pulkki K, Heinonen S. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2011;157(1):48-52.