

تعیین نقش سطح سرمی PAPP-A مادر در پیش‌بینی سرانجام حاملگی

شبنم وظیفه‌خواه^۱، پریسا یعقوب‌بگی^۲، وحید علی‌نژاد^{۳*}

تاریخ دریافت ۱۴۰۰/۰۲/۰۷ تاریخ پذیرش ۱۴۰۰/۱۰/۲۰

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: با توجه به عوارض بارداری از جمله سقط، پره اکلامپسی، زایمان زودرس و مرگ داخل رحمی شناسایی مادرانی که در معرض عوارض بارداری هستند، می‌تواند به کنترل و بهبود نتایج بارداری کمک نماید. هدف از این مطالعه در زمینه مراقبت‌های پری ناتال رسیدن به نتایج خوب بارداری بود که سلامت مادر و نتایج جنینی خوب را مدنظر قرار دهد.

مواد و روش‌ها: در مطالعه مورد-شاهدی حاضر، ۴۰۰ زن باردار از بین زنان بارداری که که در نیمه دوم ۱۳۹۸ و نیمه اول ۱۳۹۹ به درمانگاه‌های پریناتال بیمارستان مطهری ارومیه مراجعه کرده بودند، و همچنین مادرانی که در ۳ ماهگی اول بارداری بودند، انتخاب شده و وارد مطالعه شده و آنها به دو گروه ۲۰۰ نفری تقسیم شدند. گروه مورد شامل ۲۰۰ مادر بود که سطح سرمی PAPP-A در آنها کمتر از ۰/۴ بود و آسیب‌رین هم مصرف نکرده بودند. گروه شاهد هم شامل ۲۰۰ مادر بود که سطح سرمی PAPP-A در آنها بیشتر از ۰/۴ بود. عوارض بارداری شامل پره‌اکلامپسی، فشارخون حاملگی، دکولمان جفت، محدودیت رشد جنین و مرگ داخل رحمی بین گروه‌ها مقایسه شد.

یافته‌ها: نتایج این تحقیق نشان داد، پره کلامپسی بعلت PTL (زایمان زودرس) ($P=0/001$) و همچنین بعلت IUFD (مرگ داخل رحمی جنین) ($P=0/049$) ارتباط معناداری با سطح سرمی پایین PAPP-A داشته، درحالی‌که سطح سرمی پایین PAPP-A با پره‌اکلامپسی، IUGR (محدودیت رشد داخل رحمی) و فشارخون حاملگی ارتباط معناداری نداشت.

بحث و نتیجه‌گیری: اندازه‌گیری سطح سرمی PAPP-A به‌تنهایی نمی‌تواند پیش‌بینی کننده عوارض دوره حاملگی مانند پره‌اکلامپسی، IUGR، و زایمان زودرس باشد و به نظر می‌رسد که باید به همراه سایر اندکس‌های بالینی و پاراکلینیکی پیش‌بینی کننده این عوارض در مادران باردار مورد ارزیابی قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها: حاملگی، مطالعه مورد شاهدی، سطح سرمی PAPP-A

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و دوم، شماره هشتم، ص ۶۳۷-۶۳۱، آبان ۱۴۰۰

آدرس مکاتبه: ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، تلفن: ۰۴۴۳۲۷۵۴۹۶۳

Email: vahidalinejad64@gmail.com

مقدمه

پیش‌بینی این عوارض که بتوان در جمعیت عمومی مادران حامله مورد استفاده قرار داد، وجود ندارد (۲).

سقط به ختم حاملگی قبل از رسیدن جنین به قابلیت حیات زیر بیست هفته گفته می‌شود (۳). ۱۱-۲۲ درصد بارداری‌ها در سه ماهه اول سقط می‌شوند. عوامل متعددی از جمله آنوپلوئیدی جنین، بیماری‌های مادر، سن بالای مادر، عفونت‌ها، عوامل محیطی و تغذیه‌ای به‌عنوان علل سقط مطرح شده‌اند ولی تست غربالگری شناخته‌شده‌ای برای پیش‌بینی سقط وجود ندارد (۴).

هدف مراقبت‌های پریناتال رسیدن به نتایج خوب بارداری است، که از یک‌طرف سلامت مادر و از طرف دیگر نتایج جنینی خوب را مدنظر قرار می‌دهد. عوارض بارداری از جمله سقط، پره‌اکلامپسی، زایمان زودرس، محدودیت رشد جنین و مرگ داخل رحمی در تعدادی از بارداری‌ها اتفاق می‌افتد. شناسایی مادرانی که در معرض عوارض بارداری هستند، می‌تواند به کنترل و بهبود نتایج بارداری کمک نماید (۱). در حال حاضر آزمون غربالگری قابل‌اعتماد برای

^۱ استادیار زنان و زایمان، مرکز تحقیقات چاقی مادر و کودک، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۲ دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۳ استادیار آمارزیستی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

به خاطر اینکه افتراق سگمان تحتانی رحم و سرویکس در اوایل بارداری مشکل است، سونوگرافی ترانس واژینال طول سرویکس ترجیحاً بعد از ۱۶ هفته انجام می‌گیرد. Society of Maternal Fetal Medicine اندازه‌گیری طول سرویکس را در زنان با سابقه زایمان زودرس توصیه می‌کند اما هنوز در مورد غربالگری طول سرویکس در زنان بدون سابقه زایمان زودرس اختلاف نظر وجود دارد.

جنین کوچک به جنینی گفته می‌شود که وزن زیر صدک ۱۰ درصد برای سن حاملگی داشته باشد. جنین‌های کوچک در معرض خطر مرگ نوزادی هستند. به‌عنوان مثال جنین ۳۸ هفته که SGA متولد شده است ۱ درصد در معرض خطر مرگ نوزادی است درحالی‌که احتمال مرگ جنین ۳۸ هفته با وزن نرمال ۰/۲ درصد است (۱۰). خطر مرگ داخل رحمی، اسپیراسیون مکونیوم و اختناق موقوع تولد، کاهش قند خون و هایپوترمی در جنین‌های کوچک افزایش می‌یابد از طرف دیگر این جنین‌ها در معرض اختلالات تکامل عصبی هستند (۱۱).

جثه کوچک مادر، عوامل تغذیه‌ای، بیماری کلیوی و عروقی، دیابت آشکار، هایپوکسی (کمبود اکسیژن در بافت‌های بدن) مزمن، سندرم آنتی فسفولیپید، آنومالی‌های رحمی جفتی حاملگی چند قلبی، داروها و عفونت‌ها به‌عنوان نشانگرهای خطر برای محدودیت رشد داخل رحمی مطرح شده‌اند. هرچند تست غربالگری مؤثر و قابل‌اعتمادی برای پیش‌بینی وقوع آن در بارداری وجود ندارد (۱۲). PAPP-A نشانگر بیوشیمیایی است که برای غربالگری سندرم داون در سه‌ماهه اول بارداری استفاده می‌شود. PAPP-A گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی بالا می‌باشد که توسط جفت تولید و به داخل جریان خون مادر ترشح می‌شود (۱۳، ۱۴).

PAPP-A پروتئاز (Insulin like growth factor binding IGF-BP4 protein 4) است و تسهیل‌کننده شکست این پروتئین است که در نتیجه آن IGF تولید می‌شود (۱۵). IGF نقش مهمی در ارتقا میتوز سلولی، تمایز و کنترل تهاجم تروفوبلاست به دسیدوا دارد، همچنین نقش مهمی در کنترل رشد جنین دارد (۱۶) و نقش تنظیم جذب اسید آمینه و گلوکز را در تروفوبلاست بر عهده دارد. سطح پایین PAPP-A منجر به سطح پایین فعال IGF می‌شود (۱۷). منطقی است که سطح پایین PAPP-A سرمی مادر به تهاجم ناقص تروفوبلاست و عوارض ناشی از آن مثل سقط، زایمان زودرس، پره‌اکلامپسی و محدودیت رشد جنین ارتباط داده شود. بین سطح سرمی PAPP-A مادر و عوارض بارداری شامل سقط، زایمان زودرس، پره‌اکلامپسی و محدودیت رشد جنین ارتباط قوی گزارش شده است و همین‌طور ارتباطی بین سطح سرمی پایین free BHCG و مرگ داخل رحمی گزارش شده است. هرچند حساسیت

پره‌اکلامپسی در کنار هموراژی و عفونت‌ها جزو سه علت مهم مرتبط با مرگ‌ومیر مادری هستند. ۵-۱۰ درصد بارداری‌ها دچار اختلالات هایپرنتسیو (افزایش فشار خون) می‌شوند و پره‌اکلامپسی خطرناک‌ترین نوع اختلال هایپرنتسیو در بارداری محسوب می‌شود. فشارخون حاملگی به فشارخون بیشتر از ۱۱۰، ۱۶۰ در یک‌بار اندازه‌گیری و یا فشارخون بیشتر از ۱۴۰، ۹۰ در دو بار اندازه‌گیری به فاصله ۴ ساعت گفته می‌شود. پره‌اکلامپسی در ۴-۵ درصد بارداری‌ها اتفاق افتاده و به‌صورت افزایش فشار خون به‌همراه پروتئین اوری و یا افزایش فشار خون به‌همراه اختلال ارگانیک تعریف می‌شود (۵). نشانگرهای بیولوژیکی متعددی برای پیش‌بینی پره‌اکلامپسی مطرح شده‌اند مانند سطح سرمی AFP (alpha-fetoprotein)، PAPP-A، inhibin-A، activin-A و فیبرونکتین سرم، شمارش پلاکت، PIGF (Placental growth factor)، VEGF، (Vascular Endothelial Growth Factor) اسید اوریک و دی هیدروکسی ویتامین D برای پیش‌بینی پره‌اکلامپسی مطرح شده‌اند (۶). در حال حاضر تست غربالگری با ارزش، قابل‌اعتماد و مقرون‌به‌صرفه‌ای وجود ندارد که بتوان وقوع پره‌اکلامپسی را پیش‌بینی کرد. ممکن است ترکیبی از تست‌های غربالگری بتواند به پیش‌بینی وقوع پره‌اکلامپسی کمک نماید (۷).

زایمان زودرس به وقوع زایمان زیر ۳۷ هفته اطلاق می‌شود. سن موقع تولد جنین با مورتالیتی و موبیدیتی حول‌وحوش تولد مرتبط است. زایمان‌های زودرس کسر کوچکی از کل تولدها را تشکیل داده ولی درصد زیادی از عوارض مرتبط با نارسی در زایمان‌های زودرس اتفاق افتاده است. اتساع بیش‌ازحد رحم، نارسایی سرویکس، عفونت و استرس‌های مادری - جنینی به‌عنوان ریسک فاکتور برای زایمان‌های زودرس مطرح شده‌اند. بررسی تخلیه سرویکس در نیمه دوم بارداری جهت پیش‌بینی زایمان زودرس مطرح شده است ولی مطالعات نشان داده‌اند که بررسی اتساع سرویکس تأثیری در بهبود پیامدهای پرناتال نداشته است (۸).

مانیتور انقباضات رحم هم نتوانسته است میزان زایمان زودرس را کاهش دهد و استفاده از آن توصیه نمی‌شود. فیبرونکتین گلیکوپروتئینی است که از هیپاتوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها و سلول‌های آندوتلیال تولید می‌شود. ریزش فیبرونکتین در ترشحات سرویکوواژینال می‌تواند نشان‌دهنده شروع زایمان باشد، مقادیر بالای ۵۰ ng/ml فیبرونکتین در ترشحات سرویکوواژینال در غیاب پارگی پرده‌ها مثبت تلقی می‌شود ولی مطالعات نتوانسته‌اند ارزش غربالگری فیبرونکتین در پیش‌بینی زایمان زودرس را نشان بدهند (۹).

اندازه‌گیری ترانس واژینال طول سرویکس برای شناسایی زنان در معرض خطر زایمان زودرس معرفی شده است سونوگرافی ترانس واژینال با چاقی مادر، وضعیت سرویکس تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد

محدودیت رشد جنین و مرگ داخل رحمی بین گروه‌ها مقایسه شد. در انتها اطلاعات جمع‌آوری شده در مطالعه فوق وارد نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ شده و مورد تحلیل قرار گرفته است.

یافته‌ها

در این مطالعه مورد-شاهدی جهت بررسی سطح سرمی پاپین PAPP-A مادران در زمان حاملگی، به بررسی رابطه متغیر PAPP-A با عوارض حاملگی شامل: دکولمان IUGR، IUGR، پره اکلامپسی، - و PTL پرداخته‌ایم. به همین منظور از تعداد ۴۰۰ مادر نمونه‌گیری صورت گرفته است و ۲۰۰ نفر در هر گروه مورد و شاهد قرار گرفتند.

از کل ۴۰۰ نمونه مورد مطالعه ۵ مادر (۱/۲ درصد) دارای پره‌اکلامپسی بودند که تنها ۲ مادر (۰/۵ درصد) دارای دکولمان بودند. از ۴۰۰ مادر مورد مطالعه ۳ مادر (۰/۵ درصد) دارای ویژگی IUGR مثبت بودند و ۱۰ مادر (۲/۵ درصد) IUGR مثبت داشتند همچنین ۴۵ مادر (۱۱/۲ درصد) نیز با HTN مثبت در مطالعه ما حضور داشتند.

میانگین سن ۴۰۰ مادر باردار شرکت‌کننده در مطالعه فوق برابر $33/5 \pm 6/524$ سال بوده است. در گروه مورد این میانگین برابر $32/24 \pm 6/385$ سال و در گروه شاهد برابر $33/24 \pm 6/671$ سال بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبوده است ($P=0/452$). میانگین gravid در ۴۰۰ زن حاضر در این مطالعه برابر $1/337 \pm 1/337$ بوده که در گروه مورد برابر $1/335 \pm 2/77$ و در گروه شاهد برابر $1/321 \pm 2/68$ می‌باشد که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی‌دار نبوده است ($P=0/59$). همچنین میانگین parity برای کل نمونه برابر $1/082 \pm 1/3$ بوده که به ترتیب در گروه مورد برابر $1/076 \pm 1/34$ و برای گروه شاهد برابر $1/089 \pm 1/26$ می‌باشد که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی‌دار نبوده است ($P=0/426$). در نهایت میانگین سطح BMI برای کل نمونه برابر $4/172 \pm 2/57$ بوده که برای گروه مورد برابر $4/094 \pm 2/77$ و در گروه شاهد برابر $4/25 \pm 2/37$ می‌باشد که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی‌دار نبوده است ($P=0/445$).

در کل با توجه به آزمون مقایسه‌ای Man-Whitney و تی مستقل و با توجه به این که سطح معنی‌داری هر پنج پارامتر از ۰/۰۵ بیشتر است لذا دلیلی برای رد فرض صفر وجود ندارد، یعنی تفاوت معناداری بین سن، gravid، parity، BMI، در دو گروه PAPP-A بزرگ‌تر مساوی ۰/۴ (شاهد) و کوچک‌تر از ۰/۴ (مورد) وجود ندارد.

و ارزش پیشگویی‌کنندگی مثبت این نشانگرها در حدی نیست که بتوان از آن‌ها جهت غربالگری استفاده کرد طبق مطالعه Quatrochi و همکاران ارتباط معنادار بین سقط و زایمان زودرس با PAPP-A پایین مشاهده شده بود (۱۸).

از آنجایی که عوارض بارداری مثل پره‌اکلامپسی، زایمان زودرس، محدودیت رشد جنین و دکولمان جفت باعث افزایش مرگ و میر نوزادی، افزایش بستری در NICU و نیز عوارض طولانی‌مدت تکوینی و عصبی در نوزادان زنده مانده می‌شوند، لذا شناسایی عواملی که می‌توانند وقوع این عوارض را هشدار دهند می‌تواند به بهبود پیامدهای پریناتال کمک نماید. از این رو در ادامه بررسی‌های متعددی که در جهان در جهت بررسی نقش نشانگرهای سرمی من جمله PAPP-A در پیش‌بینی عوارض بارداری انجام گرفته است، ما نیز قصد داریم به بررسی نقش PAPP-A سرمی در پیش‌بینی عوارض بارداری بپردازیم

مواد و روش‌ها

در مطالعه مورد-شاهدی حاضر ۴۰۰ زن باردار که در نیمه دوم ۱۳۹۸ و نیمه اول ۱۳۹۹ در طول یک سال به درمانگاه‌های پریناتال بیمارستان مطهری ارومیه مراجعه‌کننده کرده بودند، وارد مطالعه شده و به دو گروه ۲۰۰ نفری تقسیم شدند. طبق پروتوکول کشوری غربالگری آنوپلویدی در ۱۱ هفته و ۴ روز تا ۱۳ هفته و ۶ روز با سونوگرافی اندازه‌گیری NT و ترکیب آن با سن مادر و نشانگرهای سرمی شامل PAPP-A و Free Beta HCG انجام می‌گیرد. سطح نشانگرهای سرمی بر اساس سن حاملگی، نژاد، وضعیت کشیدن و یا نکشیدن سیگار، وزن مادر، و وجود و یا فقدان IVF بر اساس mom گزارش می‌شود. در این مطالعه PAPP-A کم‌تر از $0/4 \text{ mom}$ به عنوان سطح سرمی منفی در نظر گرفته شد. مادرانی که در سه‌ماهه اول بارداری تست سرمی PAPP-A را انجام داده‌اند وارد مطالعه می‌شوند. شرکت‌کنندگان از بین مادرانی انتخاب شده‌اند که به سن حاملگی ۲۵ هفته بارداری رسیده بوده و در صورت داشتن PAPP-A کم‌تر از $0/4$ ، آسپرین مصرف نکرده بودند. از طرف دیگر حاملگی‌های چندقلویی، بارداری باعث نواقص جنینی و اختلالات ژنتیکی و مادران دچار بیماری‌های زمینه‌ای از جمله دیابت، هیپرتانسیون مزمن، بیماری‌های کلیوی، بیماری‌های اتوایمیون و متابولیک از مطالعه حذف شدند. در گروه مورد PAPP-A کم‌تر از $0/4$ و در گروه شاهد PAPP-A بیشتر و یا مساوی $0/4$ بودند. مادران از لحاظ سن بارداری و BMI هماهنگ شده‌اند. عوارض بارداری شامل پره‌اکلامپسی، فشارخون حاملگی، دکولمان جفت،

جدول (۱): توزیع توأم فراوانی متغیرهای پره‌اکلامپسی، دکولمان، G.HTN، IUGR و IUFD در دو گروه مورد و شاهد

سطح معناداری	گروه‌ها		متغیرها	
	شاهد	مورد	خیر	پره‌اکلامپسی
۰/۱۷۷	۱۹۹ (۰/۹۹/۵)	۱۹۶ (۰/۹۸)	خیر	پره‌اکلامپسی
	۱ (۰/۰/۵)	۴ (۰/۰/۲)	بله	
۰/۴۹۹	۳۰۰ (۰/۱۰۰)	۱۹۸ (۰/۹۹)	خیر	دکولمان
	۰ (۰/۰)	۲ (۰/۱)	بله	
۰/۰۰۱	۱۹۳ (۰/۹۶/۵)	۱۷۱ (۰/۸۵/۵)	خیر	Preterm
	۷ (۰/۳/۵)	۲۹ (۰/۱۴/۵)	بله	
۰/۲۵۳	۱۷۹ (۰/۸۹/۵)	۱۷۳ (۰/۸۶/۵)	خیر	G.HTN
	۲۱ (۰/۱۰/۵)	۲۷ (۰/۱۳/۵)	بله	
۰/۰۴۹	۱۹۸ (۰/۹۹)	۱۹۲ (۰/۸۶)	خیر	IUFD
	۲ (۰/۱)	۸ (۰/۴)	بله	
۰/۱۲۴	۳۰۰ (۰/۱۰۰)	۱۹۷ (۰/۹۸/۵)	خیر	IUGR
	۰ (۰/۰)	۳ (۰/۱/۵)	بله	

پره‌اکلامپسی و زایمان پره‌ترم در حاملگی مادران دیابتی مناسب نیست (۲۱). در یک مطالعه آینده‌نگر به این نتیجه رسیدند که ترکیب اندازه‌گیری سطح سرمی PAPP-A و میزان ضربان پذیری شریان رحمی در داپلر به ترتیب با حساسیت و ویژگی ۷۸ درصد و ۸۱ درصد) منجر به تشخیص زودتر از موعد عقب‌ماندگی رشد جنین می‌شود (۲۲). بررسی سطح سرمی PAPP-A و ADAM 12 در سه‌ماهه اول و بررسی میزان ضربان پذیری شریان رحمی در داپلر در سه‌ماهه دوم، می‌تواند به پیش‌بینی دقیق‌تر بروز پره‌اکلامپسی در حاملگی کمک کند (۲۳). با توجه به نتایج مطالعات فوق، به نظر می‌رسد که عدم ارتباط معنادار بین سطح سرمی PAPP-A و بروز پره‌اکلامپسی در مطالعه ما به دلیل بررسی سطح سرمی PAPP-A به‌تنهایی باشد. در یک مطالعه آینده‌نگر، میزان حساسیت و ویژگی تشخیص پره‌اکلامپسی و عقب‌ماندگی رشد جنین از طریق بررسی مشخصات اجتماعی مادران و نشانگرهای بیوفیزیکی (فشارخون میانگین و میزان ضربان پذیری شریان رحمی در داپلر) به ترتیب ۷۰/۳ و ۹۳/۸ درصد بود درحالی‌که با اضافه کردن بررسی میزان سطح سرمی PAPP-A و IGF جفتی به مشخصات اجتماعی و نشانگرهای بیوفیزیکی منجر به افزایش میزان حساسیت و ویژگی به ۸۵/۵ درصد و ۹۶/۳ درصد شد (۲۴). Zeba Khanam و همکاران در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که اندازه‌گیری هم‌زمان سطح سرمی PAPP-A و میزان ضربان پذیری شریان رحمی در هفته‌های ۱۱ تا ۱۴ حاملگی، نسبت به اندازه‌گیری میزان ضربان پذیری شریان رحمی به‌تنهایی منجر به بهبود معناداری در پیش‌بینی زود هنگام

با توجه به نتایج حاصل از جدول شماره ۱ ارتباط بین متغیرهای پره‌اکلامپسی، دکولمان، G.HTN و IUGR در دو گروه مورد و شاهد معنی‌دار نبوده است ($P > 0.05$)، یعنی PAPP-A اثری بر پره‌اکلامپسی، دکولمان، G.HTN و IUGR ندارد. ارتباط بین متغیرهای preterm و IUFD در دو گروه مورد و شاهد معنی‌دار بود. به عبارت دیگر توزیع فراوانی در این دو متغیر در دو گروه مورد و شاهد یکسان نبوده و معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری

PAPP-A یک گلیکوپروتئین جفتی است که توسط سلول‌های تروفوبلاستیک سن سیشیال تولید می‌شود که رسپتور متصل شونده به IGF (Insulin-like growth factor) بوده و یک تنظیم‌کننده مثبت برای IGF است (۱۹). افزایش سطح سرمی PAPP-A منجر به افزایش میزان IGF لوکالیزه می‌شود و به دنبال آن رشد و تکثیر سلولی اتفاق می‌افتد. به دلیل اینکه کاهش سطح سرمی PAPP-A منجر به کاهش تولید IGF می‌شود و بالطبع میزان رشد و تکثیر سلولی کاهش می‌یابد، لذا می‌تواند منجر به محدودیت رشد جنین، بروز زایمان پره‌ترم یا پره‌اکلامپسی شود (۲۰). در این مطالعه به این نتیجه رسیدیم که سطح PAPP-A با پره‌اکلامپسی، دکولمان، هیپر تانسینون حاملگی و IUGR تأثیری ندارد ولی منجر به افزایش بروز زایمان پره‌ترم و مرگ داخل رحمی جنین می‌شود. در بین بیماران دیابتی باینکه میزان عوارض حاملگی بیشتر می‌باشد، ولی استفاده از نشانگرهای سرمی سه ماهه اول برای پیش‌بینی IUGR،

تأثیری در تشخیص پره‌اکلامپسی یا وزن پایین جنین برای سن حاملگی (SGA) ندارد (۲۷). این نتایج مشابه نتیجه مطالعه ما می‌باشد. علاوه بر اینکه در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی از تأثیر PAPP-A بر عقب‌ماندگی رشد داخل رحمی جنین، زایمان زودرس، و پره‌اکلامپسی به دست آمده است، سطوح سرمی PAPP-A نیز در مطالعات مختلف، متفاوت بود. به‌طوری‌که در مطالعه ما ۰/۴ مدنظر شد در حالی‌که در مطالعه Maryam Sadat Hoseini و همکاران سطح سرمی PAPP-A کم‌تر از ۰/۷۵ با حساسیت ۸۰/۹ درصد و اختصاصیت ۸۵ درصد برای پیش‌بینی وقوع عوارض دوره حاملگی در نظر گرفته شد (۲۰).

وقوع پره‌اکلامپسی در مادران باردار نمی‌شود که مخالف نتایج مطالعات فوق بوده ولی مشابه نتایج مطالعه ما می‌باشد (۲۵). افزایش سطح سرمی PAPP-A منجر به افزایش شدت هیپرتانسیون در دوره حاملگی می‌شود در حالی‌که افزایش سطح سرمی IGF جفتی با کاهش شدت پرفشاری حاملگی همراهی دارد که مخالف نتایج مطالعه ما می‌باشد (۲۶). L Noel و همکاران که در مطالعه خود به زنان با ریسک بالا از نظر پره‌اکلامپسی زودرس روزانه ۱۵۰ میلی‌گرم آسپیرین داده بودند، به این نتیجه رسیدند که اندازه‌گیری سطح سرمی PAPP-A و IGF جفتی در سه‌ماهه اول به همراه غربالگری مادران بر اساس مشخصات مادری، فشارخون و داپلر شریان رحمی

References:

- 1- Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009;53(5): 812-8.
- 2- Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet. Gynecol* 2003;102(1): 181-192.
- 3- Moore KL, Persaud T. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology* [slides]: Saunders; 1993.
- 4- Ammon Avalos L, Galindo C, Li DK. A systematic review to calculate background miscarriage rates using life table analysis. *Birth Defects Research Part A: Clin Mol Teratol* 2012;94(6): 417-23.
- 5- Martin Jr JN, Owens MY, Keiser SD, Parrish MR, Tam Tam KB, Brewer JM, et al. Standardized Mississippi Protocol treatment of 190 patients with HELLP syndrome: slowing disease progression and preventing new major maternal morbidity. *Hypertens Pregnancy*. 2012;31(1): 79-90.
- 6- Conde-Agudelo A, Romero R, Roberts JM. Tests to predict preeclampsia. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*: Elsevier; 2015. p. 221-251.
- 7- Gallo DM, Wright D, Casanova C, Campanero M, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19–24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(5): 619.
- 8- Cook CM, Ellwood D. A longitudinal study of the cervix in pregnancy using transvaginal ultrasound. *BJOG: Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(1): 16-8.
- 9- Andrews WW, Sibai BM, Thom EA, Dudley D, Ernest J, McNellis D, et al. Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. *Obstet. Gynecol* 2003;101(5): 847-55.
- 10- Unterscheider J, O'Donoghue K, Malone FD. Guidelines on fetal growth restriction: a comparison of recent national publications. *Am. J. Perinatol* 2015;32(04): 307-716.
- 11- De Jesus LC, Pappas A, Shankaran S, Li L, Das A, Bell EF, et al. Outcomes of small for gestational age infants born at < 27 weeks' gestation. *J Pediatr* 2013;163(1): 55-60.
- 12- Briand V, Saal J, Ghafari C, Huynh B-T, Fievet N, Schmiegelow C, et al. Fetal growth restriction is associated with malaria in pregnancy: a prospective longitudinal study in Benin. *J Infect Dis* 2016; 214(3): 25-417.
- 13- Fialova L, Malbohan I. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects. *Bratislavske lek listy* 2002;103(6): 194-205.
- 14- McIntyre J, Hsi B, Faulk WP, Klopper A, Thomson R. Immunological studies of the human placenta: functional and morphological analysis of pregnancy-

- associated plasma protein A (PAPP-A). *Immunology* 1981;44(3): 577.
- 15- 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;96(6): 3149-3153.
- 16- Irwin J, Suen L-F, Martina N, Mark S, Giudice L. Role of the IGF system in trophoblast invasion and pre-eclampsia. *Hum Reprod* 1999;14(suppl_2): 90-98.
- 17- 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;87(4): 1762-1767.
- 18- Quattrocchi T, Baviera G, Pochiero T, Basile F, Rizzo L, Santamaria A, et al. Maternal serum PAPP-A as an early marker of obstetric complications? *Fetal Diagn Ther* 2015;37(1): 33-36.
- 19- R Katie Morris, Ashwini Bilagi, Pooja Devani, Mark D Kilby. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn* 2017 Mar;37(3): 253-265.
- 20- Maryam Sadat Hoseini, Samaneh Sheibani, Mehrdad Sheikhvatan. The evaluating of pregnancy-associated plasma protein-A with the likelihood of small for gestational age. *Obstet Gynecol Sci* 2020 May;63(3): 225-230.
- 21- Roman V Kapustin, Tatyana K Kascheeva, Elena N Alekseenkova, Elizaveta V Shelaeva. Are the first-trimester levels of PAPP-A and fb-hCG predictors for obstetrical complications in diabetic pregnancy?. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020 Mar 30;1-7.
- 22- Biyuan He, Chunhong Hu, Yuqing Zhou. First-trimester screening for fetal growth restriction using Doppler color flow analysis of the uterine artery and serum PAPP-A levels in unselected pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021 Dec;34(23): 3857-3861.
- 23- Ning Yu, Hongyan Cui, Xu Chen, Ying Chang. First trimester maternal serum analytes and second trimester uterine artery Doppler in the prediction of preeclampsia and fetal growth restriction. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017 Jun;56(3): 358-361.
- 24- Ximena Carolina Romero Infante, Montserrat Uriel, Alexandra Porras Ramirez, Sara Rincón Franco. Comparison of preeclampsia and fetal growth restriction screenings at first trimester in a high-risk population. *J Obstet Gynaecol Res* 2021 Feb;47(2): 765-773.
- 25- Zeba Khanam, Pratima Mittal, Jyotsna Suri. Does the Addition of Serum PAPP-A and β -hCG Improve the Predictive Value of Uterine Artery Pulsatility Index for Preeclampsia at 11-14 Weeks of Gestation? A Prospective Observational Study. *J Obstet Gynaecol India* 2021 Jun;71(3): 226-234.
- 26- X-W Sun, X-H Li, C Zhang, F-Q Meng, Y-G Xing, Y Ding. Correlation analysis of serum placental growth factor, pregnancy-related plasma protein-A and disease severity in patients with hypertensive disorder in pregnancy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021 Feb;25(4): 1788-1795.
- 27- L Noël, G P Guy, S Jones, K Forenc, E Buck, A T Papageorghiou, et al. Routine first-trimester combined screening for pre-eclampsia: pregnancy-associated plasma protein-A or placental growth factor?. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021 Oct;58(4): 540-545.

DETERMINATION OF THE ROLE OF MATERNAL SERUM PAPP-A LEVEL IN PREDICTING PREGNANCY OUTCOME

Shabnam Vazifekkah¹, Parisa yagobbagi², Vahid alinejad³*

Received: 27 April, 2021; Accepted: 10 January, 2022

Abstract

Background & Aims: Considering the complications of pregnancy such as abortion, preeclampsia, preterm delivery and intrauterine death, identifying mothers who are at risk of pregnancy complications can help control and improve pregnancy outcomes. The goal of this perinatal care study was to achieve good pregnancy outcomes that considered maternal health and good fetal outcomes.

Materials & Methods: In the present case-control study, 400 pregnant women who were referred to the prenatal clinics of Motahari Hospital in Urmia in the second half of 1398 and the first half of 1399, as well as mothers who were in the first 3 months of pregnancy, were selected and included in the study. They were divided into two groups of 200. The case group consisted of 200 mothers with a serum PAPP-A level of less than 0.4 and no aspirin. The control group also included 200 mothers with serum PAPP-A levels higher than 0.4. Pregnancy complications including preeclampsia, gestational hypertension, placental abruption, fetal growth restriction and intrauterine death were compared between groups.

Results: The results of this study showed that preeclampsia due to PTL (Preterm Labor) ($P = 0.001$) and also due to IUFD (Intrauterine Fetal Death) ($P = 0.049$) had a significant relationship with low serum PAPP-A, while Low serum PAPP-A level was not significantly associated with preeclampsia, IUGR (intrauterine growth restriction) and gestational hypertension.

Conclusions: Measurement of serum PAPP-A alone cannot predict pregnancy complications such as preeclampsia, IUGR, and preterm delivery, and it seems that should be considered along with other clinical and paraclinical indices that are useful in predicting these complications in pregnant mothers.

Keywords: Pregnancy, Case study, Serum PAPP-A level

Address: Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Tel: +984432754963

Email: vahidalinejad64@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2021: 32(8): 637 ISSN: 2717-008X

Copyright © 2021 Studies in Medical Sciences

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

¹ Assistant Professor of Obstetrics, Gynecology Maternal and Childhood Obesity Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

² Medical student, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

³ Assistant Professor of Biostatistics, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran. (Corresponding Author)