

## **Serum level of PAPP-A (pregnancy associated plasma protein-A) at first trimester and its relation with adverse pregnancy outcome**

**Bitā Yosefi Khangah<sup>1</sup>, Khatere Tooba<sup>2\*</sup>, Afshan Sharghi<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Physician, Ardabil Branch, Islamic Azad University, Ardabil, Iran

<sup>2</sup>Department of Gynecology, Faculty of Medicine, Ardabil Branch, Islamic Azad University, Ardabil, Iran

<sup>3</sup>Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, Ardabil Branch, Islamic Azad University, Ardabil, Iran

\*Corresponding author; E-mail: dr.kh.tooba@gmail.com

Received: 26 June 2018      Accepted: 23 September 2018      First Published online: 7 September 2019  
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 October- November; 41(4):110-118

### **Abstract**

**Background:** PAPP-A is a preterm marker for undesirable pregnancy diagnosis. The relationship between PAPP-A serum levels and maternal health, especially gestational diabetes, which is the most common outcome of pregnancy, is a major issue that needs to be studied. The aim of this study were to evaluate the serum level of PAPP-A and pregnancy outcomes.

**Methods:** in this study all pregnant women who referred to the pregnancy care clinics during their first 3 months, serum levels of PAPP-A were evaluated. As their PAPP-A serum level were less than 0.4 Mom, they were considered as risk-positive and pregnant women with a serum PAPP-A level of more than 0.4 MM as a control group. In the subjects, maternal age, serum PAPP-A level, type of delivery, gestational age, intrauterine growth restriction, preeclampsia, spontaneous abortion, and gestational diabetes were evaluated.

**Results:** The mean age of pregnant women were  $26.85 \pm 4.74$  years. There were a significant reverse correlation between serum concentration of first trimesters PAPP-A and preeclampsia ( $p=0.003$ ), pregnancy Diabetes ( $p=0.003$ ), restriction of intrauterine growth ( $p=0.005$ ) and spontaneous abortion ( $p=0.04$ ), but there were not significant corrections between serum level of PAPP-A with early birth ( $p=0.102$ ) and gestation type ( $p=0.583$ ).

**Conclusion:** A reduced amount of first trimester PAPP-A would used as a probable risk factor in complications of pregnancy or embryo including preeclampsia, Gestational Diabetes, restriction of intrauterine growth and spontaneous abortion.

**Keyword:** PAPP-A serum level, First trimester of pregnancy, Consequences of pregnancy

**How to cite this article:** Yosefi Khangah B, Tooba Kh, Sharghi A. [Serum level of PAPP-A (pregnancy associated plasma protein-A) at first trimester and its relation with adverse pregnancy outcome]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2019 October- November; 41(4):110-118. Persian.

## مقاله پژوهشی

# سطح سرمی پروتئین پلاسمایی وابسته به حاملگی - آ (PAPP-A) در سه ماهه نخست بارداری و ارتباط آن با حاملگی نامطلوب

بیبا یوسفی خانقاه<sup>۱</sup>، خاطره طویبا<sup>۲\*</sup>، افشان شرقی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup>دانش آموخته رشته پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل، اردبیل، ایران  
<sup>۲</sup>گروه زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل، اردبیل، ایران  
<sup>۳</sup>گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران  
\* نویسنده مسوول؛ ایمیل: dr.kh.tooba@gmail.com

دریافت: ۱۳۹۷/۴/۵ پذیرش: ۱۳۹۷/۷/۱ انتشار برخط: ۱۳۹۸/۶/۱۶  
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز. مهر و آبان ۱۳۹۸؛ ۴۱(۴): ۱۱۰-۱۱۸

## چکیده

**زمینه:** پروتئین پلاسمایی وابسته به حاملگی - آ (PAPP-A) جفتی به عنوان یک نشانگر پره ترم برای تشخیص و پیش‌آگهی نامطلوب بارداری/جنینی مطرح است. بررسی ارتباط سطح سرمی PAPP-A و سلامت مادر بویژه دیابت بارداری که شایع‌ترین پیامد بارداری است مساله مهمی است که نیاز به مطالعه دارد. از این رو هدف از مطالعه حاضر بررسی ارتباط بین سطح سرمی PAPP-A طی سه ماهه اول بارداری با دیابت بارداری و سایر پیامدهای بارداری می‌باشد.

**روش کار:** در یک مطالعه کوهورت، ۴۰۰ نفر از زنان بارداری که در طی ۳ ماهه نخست به کلینیک‌های مراقبت بارداری مراجعه می‌کردند، از لحاظ سطح سرمی PAPP-A ارزیابی شدند. در صورتی که سطح سرمی PAPP-A آن‌ها کمتر از  $0.4 \text{ MoM}$  بود به عنوان نمونه‌های دارای ریسک فاکتور و گروه زنان بارداری که سطح سرمی PAPP-A آنها بیشتر از  $0.4 \text{ MoM}$  بود، نیز به عنوان شاهد قرار گرفتند. در آزمودنی‌ها سن مادر، سطح سرمی PAPP-A، نوع زایمان، سن بارداری، محدودیت رشد داخل رحمی، پره‌اکلامپسی، سقط خود به خودی، و دیابت بارداری مورد ارزیابی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ و آزمون آماری کای دو و فیشر انجام گرفت و سطح معنی‌داری در تمام موارد  $0.05$  در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** میانگین سنی زنان باردار مورد بررسی در این مطالعه،  $26.85 \pm 4.74$  سال بود. بین سطوح سرمی PAPP-A سه ماهه اول بارداری و ابتلا به پره‌اکلامپسی ( $P=0.003$ )، دیابت بارداری ( $P=0.039$ )، محدودیت رشد داخل رحمی ( $P=0.005$ )، و سقط خود به خودی ( $P=0.004$ ) ارتباط آماری معنی‌دار معکوسی مشاهده شد ولی بین سطوح سرمی PAPP-A با تولد زودرس ( $P=0.102$ ) و نوع زایمان ( $P=0.583$ ) ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که پایین بودن میزان PAPP-A در سه ماهه اول بارداری، به عنوان یک ریسک فاکتور احتمالی در بروز عوارض نامطلوب بارداری/جنینی از جمله پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری، محدودیت رشد داخل رحمی، و سقط خود به خودی مطرح می‌باشد و لازم است مطالعات دقیق‌تری صورت گیرد.

**کلید واژه‌ها:** سطح سرمی PAPP-A، سه ماهه اول بارداری، پیامدهای بارداری

نحوه استناد به این مقاله: یوسفی خانقاه ب، طویبا خ، افشان شرقی. سطح سرمی پروتئین پلاسمایی وابسته به حاملگی - آ (PAPP-A) در سه ماهه نخست بارداری و ارتباط آن با حاملگی نامطلوب. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز. ۱۳۹۸؛ ۴۱(۴): ۱۱۰-۱۱۸

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

## مقدمه

کاهش سطح سرمی پروتئین پلاسمایی وابسته به حاملگی - آ و زیرواحد بتای گونادوتروپین جفتی انسانی ( $\beta$ -HCG) به طور گسترده‌ای برای سنجش پیامدهای بارداری نامطلوب مورد استفاده قرار می‌گیرد. PAPP-A توسط سینسیتوتروفوبلاستهای جفتی تولید می‌شود و به طور طبیعی با غلظت زیاد در طی بارداری در گردش خون مادر یافت می‌شود (۱). براساس مطالعات گذشته غربالگری‌های اخیر بیماران نشان داده است که PAPP-A کمتر از MOM ۰/۲ با امکان بروز ناهنجاری‌های جنینی ارتباط دارند (۱ و ۲). تشخیص زود هنگام اختلالات رشد درون رحمی و تولد با وزن پایین‌تر از حد طبیعی و نیز مشکلات مربوط به مادر می‌تواند نقش موثری در اقدامات درمانی و پیشگیری از ناهنجاری‌های محتمل داشته باشد. با توجه به اینکه این نارسایی‌ها می‌تواند با اختلال در عملکرد جفت در سه ماه اول حاملگی ارتباط داشته باشد، ارزیابی هورمون‌های جفتی در این سه ماه برای تشخیص این نارسایی‌ها مفید می‌باشد (۳-۱). بنابراین، هورمون‌های جفتی مانند زیر واحد بتای گونادوتروپین جفتی انسانی ( $\beta$ -HCG) و پروتئین پلاسمایی وابسته به حاملگی - آ (PAPP-A) ممکن است نشانگرهای پره ترم خوبی برای تشخیص پیش‌آگهی نامطلوب باشد، هر چند که نتیجه قطعی در این ارتباط هنوز حاصل نشده است (۴). بررسی‌ها نشان داده‌اند که سطوح مارکرهای سرمی مادر از جمله (Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) با نتایج ناگوار حاملگی از جمله آنیولوییدی، محدودیت رشد جنین، پره‌اکلامپسی، مرگ جنینی و زایمان پره‌ترم همراه هستند. هر چقدر میزان این مارکر در سرم مادر غیرطبیعی‌تر باشد احتمال رخداد نتایج ناگوار بارداری بیشتر است (۵ و ۶). PAPP-A نوعی پروتئین می‌باشد که در اتصال پروتئین - ۴ به فاکتور رشد شبه انسولین (Insulin-like Growth Factor, IGF) نقش دارد. اگر سطح PAPP-A ناکافی باشد IGF به صورت غیرفعال و آزاد باقی می‌ماند و در نتیجه سبب کاهش رشد جنین و جفت می‌شود. چندین مطالعه همراهی معناداری بین سطوح پایین PAPP-A و پره‌اکلامپسی، سقط جنین، و زایمان پره‌ترم را نشان داده‌اند. بعنوان نمونه، Pummara و همکاران (۵) در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۶ به بررسی ارتباط بین سطح سرمی PAPP-A طی سه ماهه اول بارداری با زایمان پره‌ترم ایدیوپاتیک پرداخته‌اند. مطالعه دیگری بر روی ۲۵۹۷ حاملگی نشان داد که سطح سرمی پایین PAPP-A طی سه ماهه اول با وزن کم نوزادان و پره‌اکلامپسی ارتباط دارد (۴). در مطالعه‌ی مشابه دیگری به بررسی ارتباط بین سطوح سرمی PAPP-A با تولد پره‌ترم و اختلالات رشد داخل رحم جنین پرداخته شده است (۷). در مطالعه‌ای که اخیراً انجام گرفته، به بررسی ارتباط بین PAPP-A با وزن نوزادان در هنگام تولد پرداخته شده است (۸). در این مطالعات ارتباط بین سطح PAPP-

A و پیامدهای بارداری بدست آمده است. محققان دیگر در مطالعه‌ای به بررسی PAPP-A و گنادوتروپین جفتی بتا در پره‌اکلامپسی Early Onset و Late Onset پرداخته‌اند. در این مطالعه ۱۶۱ زن باردار مبتلا به پره‌اکلامپسی و ۸۸ زن سالم مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که دو گروه مبتلا و غیر مبتلا به پره‌اکلامپسی از لحاظ سطوح سرمی PAPP-A فرقی با یکدیگر نداشته‌اند (۹). محققان سطح سرمی  $\beta$ -HCG آزاد و PAPP-A در سه ماهه اول بارداری را در ۱۶۲۲ حاملگی تک قلو اندازه‌گیری کرده و نشان دادند که ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی PAPP-A در سه ماهه اول بارداری با محدودیت رشد داخل رحمی وجود دارد (۱۰). در این مطالعه نشان داده شد که درصد موارد دچار محدودیت رشد داخل رحمی در موارد با PAPP-A کمتر از Mom ۰/۵ به طور معنی‌دار و قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد. نتیجه مشابهی نیز در زمینه زایمان پره‌ترم گزارش شده است (۱۱). در یک مطالعه گذشته‌نگر بین سطح سرمی PAPP-A در سه ماهه اول بارداری با ایجاد اختلال رشد درون رحمی و سایر اختلالات حاملگی در زنان باردار ارتباطی وجود دارد و سطح این هورمون‌ها می‌تواند بعنوان یک شاخص پیشگویی کننده مناسب برای اختلال رشد رحمی و برخی دیگر از اختلالات حاملگی بکار روند (۱۲). به نظر می‌رسد نقش PAPP-A در این زمینه به واسطه تاثیر آن بر IGF باشد، چرا که PAPP-A پروتئین متصل شونده به IGF بوده و IGF خود یکی از فاکتورهای مهم در رشد جنین محسوب می‌گردد.

در سال‌های اخیر، انجمن متخصصین زنان و زایمان کانادا طی یک مقاله مروری گزارش کردند که پایین بودن قابل توجه سطح PAPP-A، با افزایش ریسک محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) (intrauterine growth restriction)، زایمان پره‌ترم، مرگ جنین پس از ۲۴ هفته، پره‌اکلامپسی و سقط خود به خودی مرتبط است ( $P > 0.05$ ) (۱۳). همچنین گزارش شده که زنان با سطح PAPP-A پایین‌تر از صدک پنجم، با ریسک بیشتری برای ابتلا به SGA (۲/۸ برابر)، زایمان پره‌ترم (۱/۹ برابر)، و مرده‌زایی (۲/۲ برابر) مواجه هستند (۱۴). از سال ۲۰۰۸ به این طرف نیز مطالعات متعددی درباره این مبحث منتشر شده (۱۵) که نشان داده‌اند سطوح پایین PAPP-A اندازه‌گیری شده در اولین سه‌ماهه با پیامدهای ناگوار بارداری از جمله SGA، IUGR، زایمان پره‌ترم، پره‌اکلامپسی، سقط خود به خودی، و مرده‌زایی در ارتباط است. هرچند که این مطالعات نتوانستند حساسیت بالای این مارکر را در تعیین پرخطر یا کم‌خطر بودن بارداری و نتایج ناگوار به اثبات برسانند (۵).

غربالگری سه-ماهه اول بین ۱۱ و ۱۳ هفته و ۶ روز از حاملگی انجام می‌شود. مارکرهای مورد استفاده برای محاسبه ریسک خطر،

زنان باشد. کاهش در PAPP-A سرم مادری با هیچ تغییری در سنتر جفتی این پروتئین مرتبط نیست، زیرا بیان PAPP-A mRNA در جفت‌های سندرم داون به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش نیافته است. به علاوه، ارتباطی بین سطح بیان سرمی و بافتی PAPP-A در بارداری‌های داون مشاهده نشده است. این یافته‌ها پیشنهاد می‌دهد که کاهش در PAPP-A سرم مادری posttranslational است و ممکن است ناشی از تغییر مکانیسم‌های رهایش جفتی بوده یا به وسیله تغییر در پایداری پروتئین ترشح شده ایجاد شده باشد. مشخص شده است که PAPP-A در بارداری دوقلویی به طور قابل ملاحظه‌ای بالاتر است. به طور متوسط مقادیر PAPP-A در دوقلوها ۱/۸۶ برابر بیشتر از تک‌قلوها است. هیچ پیامد زایمانی قابل ملاحظه‌ای با افزایش PAPP-A در اولین سه‌ماهه توصیف نشده است. مقادیر قابل اندازه‌گیری PAPP-A حتی در مردان و زنان غیر باردار نیز مشاهده شده است که در زنان غیر-باردار، PAPP-A به صورت یک هومودایمر ۴۰۰ kDa مشاهده شده است. (۲۲ و ۲۱). مطالعات متعددی در رابطه با PAPP-A انجام شده است. هرچند که این مطالعات نتوانستند حساسیت بالای این مارکر را در تعیین پرخطر یا کم خطر بودن بارداری و نتایج ناگوار را به اثبات برسانند (۵). با توجه به نیاز به مطالعات و داده‌های بیشتر در مورد جمعیت‌های مختلف منطقه، مطالعه حاضر طراحی شد. هدف از مطالعه حاضر، بررسی ارتباط احتمالی بین سطح سرمی PAPP-A طی سه ماهه اول بارداری با پیامدهای بارداری از جمله نوع زایمان، سن بارداری، محدودیت رشد داخل رحمی، پره‌اکلامپسی، سقط خود به خودی و دیابت بارداری می‌باشد.

## روش کار

در این مطالعه کوهورت، جامعه‌ی آماری شامل زنان بارداری بود که در طی ۳ ماهه نخست بارداری از آبان سال ۱۳۹۵ تا آبان ماه سال ۱۳۹۶ به کلینیک‌های مراقبت‌های بارداری شهر اردبیل مراجعه می‌نمودند. حجم نمونه با استفاده از فرمول کوکران که در زیر آمده است، ۳۸۴ نفر محاسبه شد (مقدار خطای قابل قبول ۰/۰۳ درصد، درجه اطمینان ۹۵ درصد، و  $P > 0.05$  که در عمل ۴۰۰ زن باردار به روش نمونه‌گیری در دسترس وارد مطالعه شدند (۲۳).

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2})^2 \cdot P(1-P)}{d^2} = \frac{1.96^2 [0.1(1-0.1)]}{0.03^2} = 384$$

ابزار پژوهش در این مطالعه، عبارت از فرم‌های جمع‌آوری اطلاعات بود. جهت انجام مطالعه زنان بارداری که در طی ۳ ماهه نخست بارداری به کلینیک‌های مراقبت بارداری مراجعه می‌کردند، وارد بررسی و از لحاظ سطح سرمی PAPP-A ارزیابی شدند. در صورتی که سطح سرمی PAPP-A آن‌ها کمتر از ۰/۴ MoM بود به عنوان ریسک فاکتور برای پیش‌بینی عوارض ناگوار بارداری به

شامل دو مارکر سرمی PAPP-A و  $\beta$ -hCG آزاد می‌باشند. کاهش سطح PAPP-A قبل از هفته ۱۴ حاملگی، با افزایش ریسک سندرم داون و تریزومی ۱۸ مرتبط است. در حالی که افزایش سطح hCG با افزایش ریسک سندرم داون مرتبط است.

PAPP-A یکی از دو مارکر سرمی مادر است که در حال حاضر برای غربالگری بین هفته‌های ۱۱ و ۱۳ هفته و ۶ روز مورد استفاده قرار می‌گیرد. این پروتئین به وسیله سن سنسیتو تروفوبلاست جفتی و دسیدواها تولید می‌شود. PAPP-A زیست‌دسترس‌پذیری فاکتور رشد شبه انسولین را افزایش می‌دهد که در عوض، تهاجم تروفوبلاست را میانجی‌گری کرده و انتقال گلوکز و آمینواسیدها در جفت را تنظیم می‌کند. PAPP-A همچنین، در سلول‌های گرانولوز تخمدان و در بافت‌های غیر-تولید مثلی، مانند فیبروبلاست‌ها، استئوبلاست‌ها و سلول‌های عضله صاف عروقی بیان شده است (۱۶ و ۱۷).

تقریباً ۹۹٪ از PAPP-A در طی بارداری، در یک کمپلکس ۲:۲، به صورت کوالانت، به پروفرم پروتئین بازی اصلی (proMBP) اتوزینوفیل‌ها متصل شده است. proMBP به عنوان یک مهارکننده فعالیت پروتئولیتیک PAPP-A (یک مهارکننده پروتئاز) عمل می‌کند که مکانیسم مهار آن در حال حاضر ناشناخته است. بسترهای PAPP-A شامل پروتئین‌های اتصال فاکتور رشد شبه-انسولین (IGFBPs) ۴ و ۵ هستند که نقش آن‌ها مهار فعالیت‌های بیولوژیک فاکتورهای رشد شبه-انسولین ۱ و ۲ است. PAPP-A مانند یک پروتئاز برای IGFBPs عمل کرده، بنابراین، به رهایش از این پروتئین‌های اتصال کمک می‌کند به طوری که برای بر هم‌کنش با گیرنده‌های سلولی آن به یک شیوه اتوکترین یا پاراکترین آزاد است. گمان می‌رود که IGF نقش مهمی در تهاجم تروفوبلاستی و بنابراین تکوین و عروق‌رسانی زود هنگام جفت و بستر جفت ایفا می‌کند (۱۸).

کاهش سطح PAPP-A در ارتباط با کارکرد غیرعادی جفتی یافت شده است که مبنای غربالگری سه-ماهه اول سندرم داون جنینی را شکل داده است. سطح سرمی پایین مادری سه-ماهه اول، نه تنها در تریزومی ۲۱، تریزومی ۱۸ و تریزومی ۱۳، بلکه همچنین، در آنوپلوئیدی‌های جنینی غیر سندرم داون یافت شده است. همچنین گفته می‌شود که PAPP-A رابطه مثبتی با وزن تولد دارد (۱۹). با کاهش PAPP-A، ریسک نوزادان کوچک-برای-سن- حاملگی افزایش می‌یابد. سطح PAPP-A در جریان خون در بارداری خارج رحمی افت می‌کند. برخی از عوارض مرتبط با PAPP-A پایین زایمان پره‌ترم، محدودیت رشد داخل رحمی، پرفشاری بارداری با پروتئینوری هستند (۲۰).

مطالعات نشان داده است که تنظیم کاهشی دسترس‌پذیری فاکتور رشد شبه-انسولین II، ناشی از کاهش سطح سرمی PAPP-A، ممکن است یکی از علل سقط ناگهانی جنین در این

گروه شاهد قرار گرفتند (شکل ۱). نتایج روابط بین سطح سرمی PAPP-A، نتایج ارتباط بین سطح سرمی PAPP-A و پیامدهای بارداری به روش کای ۲ در جدول ۱ درج شده است. تفسیر نتایج آزمون ارتباط بین سطح سرمی PAPP-A و پیامدهای بارداری به روش کای دو نشان داد، با وجود اینکه فراوانی زایمان پره‌ترم در بین زنان با PAPP-A کمتر از MoM ۰/۴ بیشتر از زنان با PAPP-A بیشتر از MoM ۰/۴ است، اما بین زایمان پره‌ترم و سطح سرمی PAPP-A در زنان مورد بررسی ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت ( $P=0/102$ ). بر اساس یافته‌های حاصل، بین ابتلا به دیابت بارداری و سطح سرمی PAPP-A در زنان مورد بررسی ارتباط آماری معنی‌داری دیده شد ( $P=0/039$ ) به طوری که فراوانی دیابت بارداری در بین زنان با PAPP-A کمتر از MoM ۰/۴ به طور قابل توجهی بیشتر از زنان با PAPP-A بیشتر از MoM ۰/۴ است (جدول ۲).

همچنین بین ابتلا به پره‌اکلامپسی و سطح سرمی PAPP-A در زنان مورد بررسی ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت ( $P=0/003$ ) به طوری که فراوانی پره‌اکلامپسی در بین زنان با PAPP-A کمتر از MoM ۰/۴ به طور قابل توجهی بیشتر از زنان با PAPP-A بیشتر از MoM ۰/۴ است (جدول ۳).

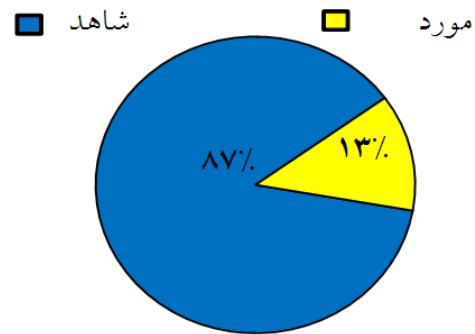
بین نوع زایمان و سطح سرمی PAPP-A در زنان مورد بررسی ارتباط آماری معنی‌داری وجود ندارد ( $P=0/583$ ). داده‌ها در مقاله نشان داده نشده‌اند. بین محدودیت رشد داخل رحمی و سطح سرمی PAPP-A در زنان مورد بررسی ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده شد ( $P=0/005$ ). به طوری که فراوانی محدودیت رشد داخل رحمی در بین زنان با PAPP-A کمتر از MoM ۰/۴ به طور قابل توجهی بیشتر از زنان با PAPP-A بیشتر از MoM ۰/۴ است.

## بحث

یافته‌های مطالعه‌ی ما نشان داد که بین ابتلای زنان باردار به پره‌اکلامپسی و سطح سرمی PAPP-A آن‌ها ارتباط آماری معنی‌داری معکوسی وجود دارد ( $P=0/003$ ) به این معنی که فراوانی پره‌اکلامپسی در بین زنان با PAPP-A کمتر از MoM ۰/۴ به طور قابل توجهی بیشتر از زنان با PAPP-A بیشتر از MoM ۰/۴ است (۱۶ درصد در مقابل ۶ درصد).

تاکنون، در چهار مطالعه‌ی پیشین، ارتباط بین اختلالات پرفشاری خون در حین بارداری را با سطوح سرمی PAPP-A بررسی کرده‌اند (۲۶-۲۳). دو مورد از این چهار مطالعه که به صورت کوهورت آینده‌نگر انجام گرفته‌اند، مطابق با یافته‌ی ما، رابطه معکوسی را بین سطوح سرمی PAPP-A و پره‌اکلامپسی نشان داده‌اند؛ در یکی از این مطالعات با ۴۵ زن باردار که براساس سطح PAPP-A در دو گروه مورد (شامل ۲۵ نفر با سطوح سرمی PAPP-A کمتر از MoM ۰/۴) و شاهد (شامل ۲۰ نفر با سطوح

حساب آمده و در گروه مواجه یافته قرار می‌گرفتند. زنان بارداری که سطح سرمی PAPP-A آن‌ها بیشتر از MoM ۰/۴ بود نیز به عنوان گروه شاهد قرار می‌گرفتند. همگی این بیماران که وارد مطالعه شده بودند تا موقع زایمان برای مشاهده هرگونه نتیجه ناگوار حاملگی مورد پیگیری قرار گرفتند (شکل ۱).



شکل ۱: توزیع فراوانی زنان باردار مورد بررسی از لحاظ سطح سرمی PAPP-A (سطوح سرمی کمتر از MoM ۰/۴ در گروه مورد و سطوح سرمی بیشتر از MoM ۰/۴ در گروه شاهد)

سن حاملگی بر اساس تاریخ آخرین قاعدگی و سونوگرافی سه ماهه اول برآورده شد. معیارهای ورود شامل تمایل به شرکت در مطالعه، بارداری‌های تک‌قلو، سن حاملگی ۱۳-۱۱ هفته و ۶ روز بود. سن مادر، سطح سرمی PAPP-A، نوع زایمان، سن بارداری، محدودیت رشد داخل رحمی، پره‌اکلامپسی، سقط خود به خودی، و دیابت بارداری متغیرهای مورد بررسی بودند که در پرسش‌نامه هر بیمار ثبت می‌گردید. بعد از اتمام دوره بارداری، متغیرهای مورد مطالعه در دو گروه مورد بررسی و ارتباط آن با سطح پلاسمایی PAPP-A ارزیابی شد.

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش‌های آمار توصیفی شامل دسته‌بندی اطلاعات، تبدیل اطلاعات دسته‌بندی شده به جدول فراوانی، تنظیم درصد فراوانی و رسم نمودار استفاده شد. برای آزمون فرضیات آزمون کای‌دو و فیشر دقیق استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ انجام گرفت و سطح معنی‌داری در تمام موارد ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

میانگین سنی زنان مورد بررسی در این مطالعه، ۲۶/۸۵ سال با انحراف معیار ۴/۷۴ سال بود ( $26/85 \pm 4/74$  سال) که در بازه سنی ۱۸ تا ۳۵ سال قرار داشتند. از ۴۰۰ زن باردار مورد بررسی، ۵۱ نفر (۱۲/۷۵ درصد) دارای سطوح سرمی PAPP-A کمتر از MoM ۰/۴ بودند که در گروه مورد قرار گرفتند و ۳۴۹ نفر (۸۷/۲۵ درصد) دارای سطوح سرمی PAPP-A بیشتر از MoM ۰/۴ بودند که در

ارتباط معکوس بین این دو هستند و بعضی نیز هیچ ارتباطی بین این دو نشان نمی‌دهند، می‌توان گفت که هنوز شواهد درباره ارتباط بین سطوح PAPP-A و ریسک پره‌اکلامپسی قطعی نیست و نیاز به مطالعه‌ی بیشتر در این زمینه وجود دارد (۲۳ و ۲۴).

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که بین ابتلا به دیابت بارداری و سطح سرمی PAPP-A در زنان مورد بررسی یک ارتباط آماری معکوس معنی‌دار وجود دارد ( $P=0/039$ ). مطابق با این یافته، برخی دیگر از مطالعات نیز یک ارتباط آماری معنی‌دار معکوس بین سطوح پروتئین A پلاسمایی مرتبط با بارداری و دیابت بارداری گزارش کرده‌اند؛ در مطالعه Beneventi و همکاران ارتباط آماری معنی‌داری بین پایین بودن میزان PAPP-A و دیابت بارداری یافت شد (۲۷)؛ در مطالعه‌ی دیگری که اخیراً انجام گرفته بود، میزان PAPP-A در سه ماهه اول در افراد با دیابت بارداری به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل پایین بود (۲۸).

سرمی PAPP-A بیشتر از MoM (۰/۴) قرار گرفتند. در مطالعه‌ی آنها پره‌اکلامپسی تنها در گروه مورد مشاهده شد (در ۱۳ نفر) و هیچ موردی از پره‌اکلامپسی در گروه شاهد مشاهده نشد (۲۳). در مطالعه‌ی بعدی که یافته‌های مطابق با مطالعه‌ی ما گزارش کرده است، بررسی ۸۰۵۱ زن باردار نشان داد که سطح PAPP-A در زنانی که پره‌اکلامپسی زود هنگام ( $P=0/01$ ) و یا متاخر ( $P>0/03$ ) داشتند به طور قابل ملاحظه‌ای پایین‌تر از زنان گروه کنترل بود (۲۶). اما برخلاف یافته‌های مطالعه‌ی ما و دو مطالعه‌ی فوق، دو مطالعه دیگر در این خصوص که هر دو به صورت کوهورت گذشته‌نگر انجام گرفته و شامل ۶۶۳ و ۲۵۵۶۶ زن باردار بودند، هیچ ارتباطی بین سطوح سرمی PAPP-A با پره‌اکلامپسی مشاهده نکردند؛ مطالعه‌ی آن‌ها همچنین هیچ مقدار پیش‌بینی‌کنندگی برای PAPP-A پایین برای پیش‌بینی ابتلا به پره‌اکلامپسی نشان نداد. با توجه به یافته‌های مجموع مطالعات انجام گرفته در زمینه ارتباط پره‌اکلامپسی با سطح سرمی PAPP-A که برخی نشان دهنده‌ی

جدول ۱: نتایج از من ارتباط بین سطح سرمی PAPP-A و پیامدهای بارداری

P-Value	سطح PAPP-A		پیامد بالینی
	بیشتر از ۰/۴	کمتر از ۰/۴	
۰/۰۰۳	(۰/۶٪)	(۰/۱۷/۶٪)	متلا
	(۰/۹۴٪)	(۰/۴/۸۲٪)	غیر متلا
۰/۰۳۹	(۰/۲/۷٪)	(۰/۷/۱۵٪)	متلا
	(۰/۸/۹۲٪)	(۰/۳/۸۴٪)	غیر متلا
۰/۱۰۲	(۰/۷/۵٪) ۲۰	(۰/۱۱/۸٪) ۶	بله
	(۰/۳/۹۴٪)	(۰/۸۸/۲٪)	خیر
۰/۵۸۳	(۰/۴۳٪)	(۰/۹/۵۲٪)	سزارین
		(۰/۴۷/۱٪)	طبیعی
۰/۰۴	(۰/۳/۲٪)	(۰/۹/۸٪)	بله
	(۰/۹۶/۸٪)	(۰/۹۰/۲٪)	خیر

جدول ۲: فراوانی ابتلا به دیابت بارداری در بین زنان مورد بررسی به تفکیک سطح سرمی PAPP-A

P-Value	مجموع	سطح PAPP-A		پیامد بالینی
		بیشتر از ۰/۴	کمتر از ۰/۴	
۰/۰۳۹	(۰/۸/۲۵) ۳۳	(۰/۷/۲) ۲۵	(۰/۱۵/۷) ۸	متلا
	(۰/۹/۱۷۵) ۳۶۷	(۰/۹۲/۸) ۳۲۴	(۰/۸۴/۳) ۴۳	غیر متلا
	۴۰۰	۳۴۹	۵۱	مجموع

جدول ۳: فراوانی ابتلا به پره‌اکلامپسی در بین زنان مورد بررسی به تفکیک سطح سرمی PAPP-A

P-Value	مجموع	سطح PAPP-A		پیامد بالینی
		بیشتر از ۰/۴	کمتر از ۰/۴	
۰/۰۰۳	(۰/۷/۵) ۳۰	(۰/۶) ۲۱	(۰/۱۷/۶) ۹	متلا
	(۰/۹/۲۵) ۳۷۰	(۰/۹۴) ۳۲۸	(۰/۸۲/۴) ۴۲	غیر متلا
	۴۰۰	۳۴۹	۵۱	مجموع



قابل توجهی بیشتر از زنان با PAPP-A بیشتر از MoM ۰/۴ است (۹/۸ درصد در مقابل ۳/۲ درصد). مهم ترین محدودیت مطالعه حاضر، عدم تمایل برخی از زنان باردار برای شرکت در مطالعه بود که سعی می شد با توضیح اهداف و مزایای طرح این نقیصه را برطرف کرد. یافته های مطالعه ما و مطالعات دیگران نشان می دهد که سطح پایین PAPP-A با سقط جنین خود به خودی و قابلیت زنده ماندن آن می تواند مرتبط باشد.

### نتیجه گیری

یافته های مطالعه حاضر نشان داد که پایین بودن میزان PAPP-A در سه ماهه اول بارداری می تواند به عنوان یک ریسک فاکتور احتمالی در بروز عوارض نامطلوب بارداری/جنینی از جمله پره اکلامپسی، دیابت بارداری، و محدودیت رشد داخل رحمی، و سقط خود به خودی باشد، بنابراین می توان از سنجش PAPP-A به عنوان یک تست تشخیصی زود هنگام جهت تشخیص زایمان هایی که در ریسک بالایی برای ابتلا به عوارض نامطلوب جنینی و مادری قرار دارند، استفاده کرد.

### قدردانی

این مقاله حاصل پایان نامه دانشجوی پزشکی دکتری حرفه ای خانم بیتا یوسفی خاتقاه به شماره ثبت ۱۱۹۱۰۱۰۱۹۵۱۰۰۹ می باشد. بدینوسیله از همکاری مسئولان دانشگاه آزاد اسلامی اردبیل و خانم یاسمین پهلوان دانشجوی دکتری پزشکی مولکولی بابت ویرایش علمی مقاله سپاسگزاریم.

### ملاحظات اخلاقی

این مقاله حاصل پایان نامه دانشجوی دوره دکتری حرفه ای به شماره ثبت ۱۱۹۱۰۱۰۱۹۵۱۰۰۹ می باشد.

### منابع مالی

منابع مالی ندارد.

### منافع متقابل

مؤلف اظهار می دارد که منافع متقابلی از تالیف یا انتشار این مقاله ندارد.

### مشارکت مؤلفان

ب و ی و خ ط و همکاران طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشتند. تمام نویسندگان با همکاری هم مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده اند.

مطالعه Ramezani و همکاران در قزوین نشان داد که ۳۰/۸٪ از افراد با PAPP-A پایین و ۸/۷٪ از افراد با میزان طبیعی PAPP-A به دیابت بارداری مبتلا شدند که بین دو گروه از نظر ابتلا به دیابت بارداری تفاوت آماری معنی داری وجود داشت ( $P < 0/001$ ) و خطر ابتلا به دیابت بارداری در گروه با PAPP-A بیشتر از گروه کنترل بود (۲۹). تصور می شود که کاهش پروتئین A پلاسمایی مرتبط با بارداری منجر به کاهش فاکتور رشد شبه انسولین می شود؛ سطوح پایین فاکتور رشد شبه انسولین نیز به نوبه ی خود منجر به افزایش انسولین و کلیرانس غیرطبیعی گلوکز شده و باعث ایجاد مقاومت به انسولین و در نهایت ابتلا به دیابت می گردد (۲۷، ۲۸).

با وجود اینکه در مطالعه ما فراوانی زایمان پره ترم در بین زنان با PAPP-A کمتر از MoM ۰/۴، بیشتر از زنان با PAPP-A بیشتر از MoM ۰/۴ بود، اما، ما در مطالعه خود ارتباط آماری قابل توجهی بین سطح سرمی PAPP-A و زایمان پره ترم مشاهده نکردیم ( $P = 0/01$ ) =  $0/102$ ). ارتباط به اندازه کافی مستحکمی جهت تایید استفاده از سطح PAPP-A برای غربالگری زایمان پره ترم مشاهده نشد.

یافته های مطالعه ما نشان داد که بین محدودیت رشد داخل رحمی و سطح سرمی PAPP-A در زنان باردار یک ارتباط آماری معکوس معنی داری وجود دارد ( $P = 0/005$ ) به طوری که فراوانی محدودیت رشد داخل رحمی در بین زنان با PAPP-A کمتر از MoM ۰/۴، به طور قابل توجهی بیشتر از زنان با PAPP-A بیشتر از MoM ۰/۴ است (۱۳/۷ درصد در مقابل ۳/۴ درصد).

با توجه به مجموع مطالعات، شواهد کنونی درباره ارتباط بین سطح PAPP-A زیر پنجمین صدک و SGA نامعلوم باقی می ماند و باز هم نیاز به انجام مطالعه بیشتر در این زمینه می باشد.

یافته های مطالعه ما ارتباطی بین سطح سرمی PAPP-A و نوع زایمان (سزارین یا طبیعی) در بین زنان باردار مورد بررسی نشان نداد (فراوانی ۴۷/۱ درصدی سزارین در بین زنان با سطح سرمی PAPP-A کمتر از MoM ۰/۴ در مقابل فراوانی ۵۸/۲ درصدی آن در بین زنان با سطح سرمی PAPP-A بیشتر از MoM ۰/۴ و  $P = 0/135$ ). با توجه به بررسی متون گذشته، ارتباطی بین PAPP-A و زایمان سزارین یافت نشد. شاید یکی از دلایل عدم ارتباط بین سطح سرمی PAPP-A و نوع زایمان در مطالعه ما، رواج بالای زایمان سزارین در بین زنان باردار مورد بررسی و در نتیجه شیوع بالای آن در هر دو گروه بود.

یافته های مطالعه ما در خصوص سقط خود به خودی و سطح سرمی PAPP-A نشان داد که بین سقط خود به خودی و سطح سرمی PAPP-A در زنان مورد بررسی ارتباط آماری معنی داری وجود دارد ( $P = 0/04$ ) به طوری که فراوانی سقط خود به خودی در بین زنان با PAPP-A کمتر از MoM ۰/۴ به طور

## References

- Cowans N J, 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; **27**(3): 264-271. doi: 10.1002/pd.1665
- Pummara P, Tongsong T, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Luewan S. Association of first-trimester pregnancy-associated plasma protein A levels and idiopathic preterm delivery: A population-based screening study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2016; **55**(1): 72-75. doi: 10.1016/j.tjog.2015.12.007
- 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 in Obstetrics & Gynecology* 2015; **46**(1): 42-50. doi: 10.1002/uog.14870
- Darkhaneh R F, Asgharnia M, Porkar N F, Alipoor A A. Predictive value of maternal serum  $\beta$ -hCG concentration in the ruptured tubal ectopic pregnancy. *Iranian journal of reproductive medicine* 2015; **13**(2): 101.
- Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto C G, Venturini PL, et al. Association between birth weight and first-trimester freebeta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril* 2008; **89**(1): 174-178. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.02.024
- Radoi V, Bohiltea L. Pregnancy associated plasma protein A and pregnancy outcomes. *Gineco* 2009; **5**(1).
- Gundu S, Kulkarni M, Gupte S, Gupte A, Gambhir M, Gambhir P. Correlation of first-trimester serum levels of pregnancy-associated plasma protein A with small-for-gestational-age neonates and preterm births. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2016; **133**(2): 159-163. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.09.022
- Baer R J, Lyell D J, Norton M E, Currier R J, Jelliffe-Pawlowski L. First trimester pregnancy-associated plasma protein-A and birth weight. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2016; **198**: 1-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.019
- Karahasanovic A, Sørensen S, Nilas L. First trimester pregnancy-associated plasma protein A and human chorionic gonadotropin-beta in early and late pre-eclampsia. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2014; **52**(4): 521-525. doi: 10.1515/cclm-2013-0338
- Li W P, Neradilek M B, Gu F S, Isquith D A, Sun Z J, Wu X, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A is a stronger predictor for adverse cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in type-2 diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology* 2017; **16**(1): 45. doi: 10.1186/s12933-017-0526-6
- Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr- Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2002; **22**(9): 778-782. doi: 10.1002/pd.407
- Johanson M R, Riddle A F, Grudzinskas J G, Sharma V, Collins W P, Nicolaides KH. Reduced circulating placental protein concentrations during the first trimester are associated with preterm labour and low birth weight. *Hum Reprod* 1993; **8**: 1942-1947. doi: 10.1093/oxford journals.humrep.a137965
- Krantz D, Goetzl L, Simpson J L. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-b, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; **191**: 1452-1458. doi: 10.1016/j.ajog.2004.05.068
- Gagnon A, Wilson R D, Audibert F, Allen V M, Blight C, Brock J A, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analyses. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; **30**(10): 918-949. doi: 10.1016/s1701-2163(16)32973-5.
- Carbone J F, Tuuli M G, Bradshaw R, Liebsch J, Odibo A O. Efficiency of first-trimester growth restriction and low pregnancy-associated plasma protein-A in predicting small for gestational age at delivery. *Prenat Diagn* 2012; **32**(8): 724-729. doi: 10.1002/pd.3891
- Spencer C A, Allen V M, Flowerdew G, Dooley K, Dodds L. Low levels of maternal serum PAPP-A in early pregnancy and the risk of adverse outcomes. *Prenat Diagn* 2008; **28**(11): 1029-1036. doi: 10.1002/pd.2116 .
- Shiefa S, Amargandhi M, Bhupendra J, Moulali S, Kristine T. First Trimester Maternal Serum Screening Using Biochemical Markers PAPP-A and Free  $\beta$ -hCG for Down Syndrome, Patau Syndrome and Edward Syndrome. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2013; **28**(1): 3-12. doi: 10.1007/s12291-012-0269-9 .
- Saruhan Z, Ozekinci M, Simsek M, Mendilcioglu I. Association of first trimester low PAPP-A with adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012; **39**(2): 225-228.
- 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  $\beta$ -hCG concentrations and other maternal characteristics to establish logistic regression-based predictive rules for adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2011; **31**(1): 50-57. doi: 10.1002/pd.2610
- Goetzinger K R, Cahill A G, Macones G A, Odibo A O. Association of first-trimester low PAPP-A levels with preterm birth. *Prenat Diagn* 2010; **30**(4): 309-313. doi: 10.1002/pd.2452.
- Kirkegaard I, Uldbjerg N, Petersen O B, Tørring N, Henriksen T B. PAPP-A, free  $\beta$ -hCG, and early fetal growth identify two pathways leading to preterm delivery. *Prenat Diagn* 2010; **30**(10): 956-963. doi: 10.1002/pd.2593
- Odibo A O, Zhong Y, Longtine M, Tuuli M, Odibo L, Cahill A G, et al. First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in



- the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction. *Placenta* 2011; **32**(4): 333-338. doi: 10.1016/j.placenta.2011.01.016
23. Saruhan Z, Ozekinci M, Simsek M, Mendilcioglu I. Association of first trimester low PAPP-A with adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012; **39**(2): 225-228.
  24. Katie Morris R, Bilagi A, Devani P, Kilby M D. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenatal Diagnosis* 2016; **37**(3). doi: 10.1002/pd.5001
  25. Van Ravenswaaij R, Tesselaar-van der Goot M, de Wolf S, van Leeuwen-Spruijt M, Visser GH, Schielen P C. First-trimester serum PAPP-A and  $\beta$ -hCG concentrations and other maternal characteristics to establish logistic regression-based predictive rules for adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2011; **31**(1): 50-57. doi: 10.1002/pd. 2610
  26. Poon L C, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**(1): 23-33. doi: 10.1002/uog.6280
  27. Beneventi F, Simonetta M, Locatelli E, Cavagnoli C, Badulli C, Lovati E, et al. Temporal variation in soluble human leukocyte antigen-G (sHLA-G) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus and in controls. *Am J Reprod Immunol* 2014; **72**(4): 413-421. doi: 10.1111/aji.12270.
  28. Beneventi F, Simonetta M, Lovati E, Albonico G, Tinelli C, Locatelli E, et al. First trimester pregnancy-associated plasma protein-A in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes. *Prenatal Diagn* 2011; **31**(6): 523-528. doi: 10.1002/pd.2733
  29. Ramezani S, Ahmadi M, Saqhafi H, Alipoor M. Association of Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) and Gestational Diabetes. *IJOGI* 2017; **20**(1): 61-69. doi:10.22038/ijogi.2017.8625