

ارزش تشخیصی پروتئین پلاسمایی A مرتبط با بارداری و داپلر در زنان با محدودیت رشد داخل رحمی جنین

دکتر نسرین منصوری^۱، دکتر علی عزیزی^{۲*}، دکتر مریم عینی^۳

۱. استادیار گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات بالینی بیمارستان امام رضا (ع)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۲. دانشیار گروه پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقاء سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
۳. پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۰۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۸/۰۵

خلاصه

مقدمه: محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) با افزایش عوارض و مرگومیر حول و حوش زایمان و همچنین مشکلات رشد در درازمدت همراه است. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارزش تشخیصی پروتئین پلاسمایی A مرتبط با بارداری (PAPP-A) در ارزیابی خطر IUGR انجام شد.

روش کار: این مطالعه مورد-شاهدی و گذشته‌نگر در سال ۱۳۹۹-۱۴۰۲ بر روی ۸۰ بارداری تک‌قلویی مبتلا به محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) به‌عنوان گروه مورد و ۸۰ بارداری بدون عارضه به‌عنوان گروه کنترل انجام شد. سطح سرمی PAPP-A و β -hCG در سه‌ماهه اول بارداری (هفته ۱۱-۱۳) اندازه‌گیری و به‌صورت مضربی از میانه (MoM) بیان شد. داپلر شریان رحمی از طریق میانگین شاخص ضربانی (PI) ارزیابی شد. از رگرسیون لجستیک و منحنی‌های مشخصه عملکرد گیرنده (ROC) برای تعیین نسبت شانس (OR)، حساسیت و ویژگی استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۷) و آزمون‌های کای دو، دقیق فیشر و تی‌مستقل انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین سطح PAPA-A در زنان با نوزاد IUGR ($0/83 \pm 0/37$) به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از میانگین آن در گروه کنترل ($1/17 \pm 0/95$) ($p < 0/002$) و میانگین PI شریان رحمی در موارد بالاتر ($1/85$) در مقابل $1/42$ ، ($p < 0/001$) گزارش شد. PI بالا (بیش از صدک ۹۵) IUGR را با نسبت شانس $5/5$ ($95\% \text{ CI}: 3/1-9/8$) و PAPA-A با $0/52$ ($95\% \text{ CI}: 0/34-0/84$) پیش‌بینی کرد.

نتیجه‌گیری: در غربالگری سه ماهه اول علاوه بر ارزیابی خطر سندرم داون، سطح سرمی PAPA-A و داپلر شریان رحمی برای پیش‌بینی خطر IUGR می‌تواند کاربرد داشته باشد.

کلمات کلیدی: ارزش تشخیصی، بارداری، پروتئین پلاسمایی A مرتبط با بارداری، داپلر شریان رحمی، محدودیت رشد داخل رحمی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر علی عزیزی؛ مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقاء سلامت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران. تلفن: ۰۸۳-۳۴۲۷۴۶۲۲؛ پست الکترونیک: aliazizi@kums.ac.ir

مقدمه

محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR)^۱ یک عارضه قابل توجه مامایی است که با شکست جنین در دستیابی به پتانسیل رشد ژنتیکی از پیش تعیین شده خود در رحم مشخص می‌شود. این بیماری با افزایش عوارض و مرگ‌ومیر حول‌وحوش زایمان و همچنین مشکلات رشد و سلامت درازمدت همراه است (۱، ۲). شناسایی زودهنگام بارداری‌های در معرض خطر برای IUGR برای اجرای مداخلات به‌موقع برای بهینه‌سازی نتایج نوزادی بسیار مهم است. با این حال، علت IUGR چندعاملی است و عوامل مادری، جنینی و جفتی را شامل می‌شود و پیش‌بینی و تشخیص آن را چالش‌برانگیز می‌کند (۳). این نوزادان مشکلات حاد نوزادی زیادی دارند که شامل آسفکسی پری‌ناتال، هیپوترمی، هیپوگلیسمی و پلی‌سیستمی می‌شود (۲). همچنین IUGR به‌عنوان یک عامل مؤثر در بیماری‌های مزمن بزرگسالان از جمله بیماری‌های قلبی - عروقی، سندرم متابولیک، دیابت، دیس لیپیدمی و فشارخون بالا شناخته می‌شود (۴).

غربالگری سه ماهه اول بارداری، ترکیبی از دو آزمایش خون و سونوگرافی است که در هفته ۱۳-۱۱ هفته و ۶ روز بارداری برای بررسی خطر جنین مبتلا به سندرم داوون، سندرم ادوارد یا سندرم پاتو انجام می‌شود. انجام آزمایشات و سونوگرافی به همراه هم و با در نظر گرفتن سن مادر، حساسیت و اختصاصیت نتایج غربالگری را افزایش می‌دهد. زمانی که پزشک طی هر یک از این سونوگرافی‌ها، هر نوع ناهنجاری در جنین را تشخیص دهد، برای تشخیص و نتیجه‌گیری نهایی، سونوگرافی داپلر انجام می‌دهد. این نوع سونوگرافی، معمولاً برای کنترل جریان خون به قلب و مغز، جریان خون بند ناف جنین و جریان خون جفت انجام می‌گیرد تا از طبیعی بودن این موارد اطمینان حاصل شود (۵).

اختلال عملکرد جفت، یکی از عوامل کلیدی IUGR است و نشانگرهای زیستی که منعکس کننده سلامت جفت هستند، به‌عنوان ابزارهای بالقوه برای ارزیابی خطر مورد توجه قرار گرفته‌اند. پروتئین پلاسمایی A

مرتبط با بارداری (PAPP-A)^۲، یک گلیکوپروتئین تولید شده توسط جفت است که در تنظیم فاکتور رشد شبه انسولین (IGF)^۳ که یک عامل حیاتی در رشد جنین است، نقش دارد (۶). سطوح پایین PAPP-A در سه ماهه اول بارداری با پیامدهای نامطلوب بارداری از جمله پره‌اکلامپسی، زایمان زودرس و IUGR همراه بوده است (۷، ۸).

ارزش تشخیصی PAPP-A در ارزیابی خطر IUGR مورد مطالعه قرار گرفته است، با شواهدی که نشان می‌دهد کاهش سطح PAPP-A ممکن است منعکس کننده اختلال در رشد و عملکرد جفت در اوایل بارداری باشد (۹). با این حال، کاربرد PAPP-A به‌عنوان یک نشانگر مستقل برای IUGR همچنان مورد بحث است، زیرا دقت پیش‌بینی آن در مطالعات و جمعیت‌های مختلف، متفاوت است (۱۰، ۱۱)، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی ارزش تشخیصی PAPP-A در ارزیابی خطر IUGR انجام شد.

روش کار

این مطالعه مورد- شاهده و گذشته‌نگر از فروردین ۱۳۹۹ تا پایان اسفند ۱۴۰۲ بر روی زنان باردار در بیمارستان امام رضا (ع) شهر کرمانشاه که یک مرکز پری‌ناتال سطح سوم است، انجام شد. با توجه به فرمول حجم نمونه برای مطالعات تعیین حساسیت و ویژگی آزمون‌های تشخیصی و با در نظر گرفتن $d=0.075$, $\alpha=0.05$, $\text{Sen (PAPP-A)} = 0.08$, $\text{Pre (IUGR)} = 0.08$ حداقل حجم نمونه، ۷۳ زن باردار با نوزاد IUGR برآورد شد (۱۲، ۱۳). در این مطالعه گروه مورد شامل ۸۰ زن باردار تک‌قلو بودند (تمام موارد IUGR ثبت شده از فروردین ۱۳۹۹ تا پایان اسفند ۱۴۰۲ با معیارهای ورود به مطالعه) که بر اساس معیارهای اجماع دلفی (وزن تخمینی جنین کمتر از صدک سوم یا کمتر از صدک دهم با داپلر غیرطبیعی یا کاهش سرعت رشد) با محدودیت رشد داخل رحمی تشخیص داده شدند (۱۴). گروه کنترل نیز شامل ۸۰ زن باردار

^۲ Pregnancy-associated plasma protein-A

^۳ Regulating insulin-like growth factor

^۱ Intrauterine growth restriction

تکقلو با سن و تعداد بارداری مشابه و پیامدهای طبیعی (وزن هنگام تولد بیشتر از صدک دهم و بدون سایر عوارض) بودند. به ازای هر نوزاد IUGR که وارد مطالعه شد، یک نوزاد از زایمان قبلی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند.

متغیرهای مورد بررسی شامل: سطح سرمی PAPP-A و β -HCG، نتیجه سونوگرافی داپلر، سن مادر، وزن هنگام تولد نوزاد، هفته بارداری در زمان نمونه‌گیری خون، هفته بارداری در هنگام تولد و مصرف سیگار در دوران بارداری بود. این متغیرها به صورت رایج در حین غربالگری ارزیابی می‌شوند. همچنین مشخصات دموگرافیک و بارداری زنان شامل: تعداد بارداری‌ها، تعداد زایمان نوزاد زنده، تعداد فرزندان، تحصیلات و شغل مادر در هر دو گروه مورد بررسی قرار گرفت. همسان‌سازی گروهی برای متغیرهای سن مادر، سن بارداری در هنگام انجام آزمایش (هفته) و شاخص توده بدنی (BMI) انجام شد. زنان با بارداری چندقلو، تشخیص ناهنجاری جنین، زایمان زودرس (سن بارداری کمتر از ۳۷ هفته، بیماری زمینه‌ای و سوء مصرف مواد از مطالعه حذف شدند.

سن بارداری در زمان نمونه‌گیری خون برای تعیین سطح شاخص‌های سرم مادر (PAPP-A و β -HCG) و انجام سونوگرافی بین ۱۱ هفته تا ۱۳ هفته و ۶ روز بود. مقادیر سرمی این شاخص‌ها بر حسب واحد (MoM)^۱ گزارش شد. یک MoM برای نتیجه آزمایش از تقسیم نتیجه آزمایش هر زن باردار بر مقدار میانه آن آزمایش در افراد مورد مطالعه محاسبه شد. سونوگرافی داپلر رنگی ترانس ابدومینال در همان ویزیت برای اندازه‌گیری میانگین شاخص ضربانی (PI)^۲ شریان رحمی دوطرفه توسط سونوگرافیست در بیمارستان با استفاده از پروتکل‌های استاندارد انجام شد. میانگین PI شریان رحمی بالای صدک ۹۵ غیرطبیعی در نظر گرفته شد.

داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۷) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای توصیف داده‌ها از جداول، درصد، میانگین و میانه و جهت بررسی روابط بین متغیرها از آزمون‌های کای دو، آزمون دقیق فیشر و تی مستقل استفاده شد. برای تعیین قدرت ارتباط بین PAPP-A و IUGR از مدل‌های رگرسیون لجستیک و محاسبه OR استفاده شد. در نهایت، ارزیابی ارزش تشخیصی PAPP-A و داپلر برای تشخیص IUGR با منحنی مشخصه عملکرد (ROC) انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مقایسه ویژگی‌های دموگرافیک و مامایی بین گروه‌های زنان با نوزاد IUGR و گروه کنترل در جدول ۱ و ۲ نشان داده شده است که بر اساس آن، میانگین سنی زنان در گروه IUGR ($28/94 \pm 6/06$) سال در مقابل زنان در گروه IUGR ($30/71 \pm 5/77$)، میانگین سن بارداری در زمان نمونه‌گیری خون برای اندازه‌گیری سطح شاخص‌ها و انجام سونوگرافی داپلر ($12/38 \pm 0/52$) هفته در مقابل ($12/43 \pm 0/66$) و سایر متغیرهای دموگرافیک مورد بررسی در دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت ($p=0/63$).

¹ Multiple of median

² Pulsatility index

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک مادران باردار تحت مطالعه به تفکیک گروه‌های مطالعه

متغیر	زنان با نوزاد IUGR (۱۱۲ نفر)	گروه کنترل (۱۱۲ نفر)	سطح معنی داری
سن مادر (سال)	۲۸/۹۴±۶/۰۶	۳۰/۷۱±۵/۷۷	*.۰/۰۶
شاخص توده بدنی	۲۲/۸±۳/۶	۲۴/۳±۲/۷	*.۰/۴
مصرف سیگار	خیر بله	۷۸ (۹۷/۵) ۲ (۲/۵)	** ۰/۶۹
سطح تحصیلات	بی‌سواد یا ابتدایی راهنمایی یا دبیرستان دیپلم دانشگاهی	۴ (۵/۰) ۲۳ (۲۸/۷) ۴۱ (۵۱/۲) ۱۲ (۱۵/۰)	** ۰/۵۵۱
شغل مادر	خانه‌دار شغل آزاد کارمند	۶۳ (۷۸/۸) ۱۵ (۱۸/۸) ۲ (۲/۵)	** ۰/۱
محل سکونت	شهر روستا	۴۱ (۵۱/۲۵) ۳۹ (۴۸/۷۵)	** ۰/۴۲۳

*آزمون تی تست، **آزمون کای اسکوتر

در گروه مورد (۱/۸۵±۰/۲۵) در مقابل گروه شاهد (۱/۶۳±۰/۲۱) افزایش یافته بود ($p<۰/۰۰۱$). میانگین PI شریان رحمی بیشتر از صدک ۹۵ در ۴۸٪ زنان با نوزاد IUGR (در مقابل ۱۲٪ گروه شاهد) وجود داشت (جدول ۲).

میانگین سطح PAPA-A در زنان با نوزاد IUGR (۰/۸۳±۰/۳۷) به‌طور معنی‌داری کمتر از میانگین آن در گروه کنترل (۱/۱۷±۰/۹۵) بود ($p<۰/۰۰۲$), اما میانگین سطح β -HCG در دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت ($p=۰/۱$). میانگین PI شریان رحمی

جدول ۲- مشخصات بارداری افراد مادران باردار تحت مطالعه به تفکیک گروه‌های مطالعه

متغیر	زنان با نوزاد IUGR (۱۱۲ نفر)	گروه کنترل (۱۱۲ نفر)	سطح معنی داری
سن بارداری در هنگام انجام آزمایش (هفته)	۱۲/۳۸±۰/۵۲	۱۲/۴۳±۰/۶۶	*.۰/۶۳
سن بارداری در هنگام زایمان (هفته)	۳۸/۵±۰/۵۲	۳۸/۹±۰/۷۱	*.۰/۶۳
تعداد بارداری (گراویدی)	۱/۵۵±۰/۶۹	۲/۲۴±۱/۲۵	*.۰/۰۰۱
تعداد زایمان (پاریتی)	۰/۳۶±۰/۵۸	۱/۷۱±۰/۶۹	*.۰/۰۰۱
تعداد فرزندان	۰/۳۹±۰/۵۸	۰/۷۴±۰/۷۰	*.۰/۰۰۱
PAPA- A (MOM)	۰/۸۳±۰/۳۷	۱/۱۷±۰/۹۵	*.۰/۰۰۲
β -HCG (MOM)	۱/۳۴±۱/۰۷	۱/۴۳±۰/۹۴	*.۰/۱
Mean PI (بیشتر از صدک ۹۵)	۱/۸۵±۰/۲۵	۱/۶۳±۰/۲۱	*.۰/۰۰۱
جنسیت نوزاد	پسر دختر	۴۱ (۵۱/۲) ۳۹ (۴۵/۰)	** ۰/۷۵
سابقه سقط	خیر بله	۶۷ (۸۳/۸) ۱۹ (۲۳/۸)	** ۰/۱۶
سابقه IUGR	خیر بله	۷۹ (۹۸/۸) ۱ (۱/۳)	** ۰/۵

*آزمون تی تست، **آزمون کای اسکوتر

جهت تعیین ارتباط بین IUGR و PAPA-A تحلیل رگرسیون لجستیک تک‌متغیره و چندمتغیره انجام شد. بر اساس تحلیل رگرسیون، به ازای هر یک واحد (MOM) کاهش در PAPA-A با نسبت شانس ۰/۵۲ (فاصله اطمینان ۰/۸۴-۰/۳۴؛ ۰/۰۲< p)،

تشخیص IUGR، ۴۸٪ افزایش می‌یابد. نسبت شانس ۵/۵ (فاصله اطمینان ۹/۸-۳/۱ = ۰/۹۵) برای میانگین PI شریان رحمی بیشتر از صدک ۹۵، از لحاظ آماری معنی‌دار گزارش شد (۰/۰۱< p)، اما نسبت شانس به‌دست آمده برای β -HCG معنی‌دار نبود (جدول ۳).

جدول ۳- تعیین ارتباط بین IUGR و PAPA-A در زنان باردار

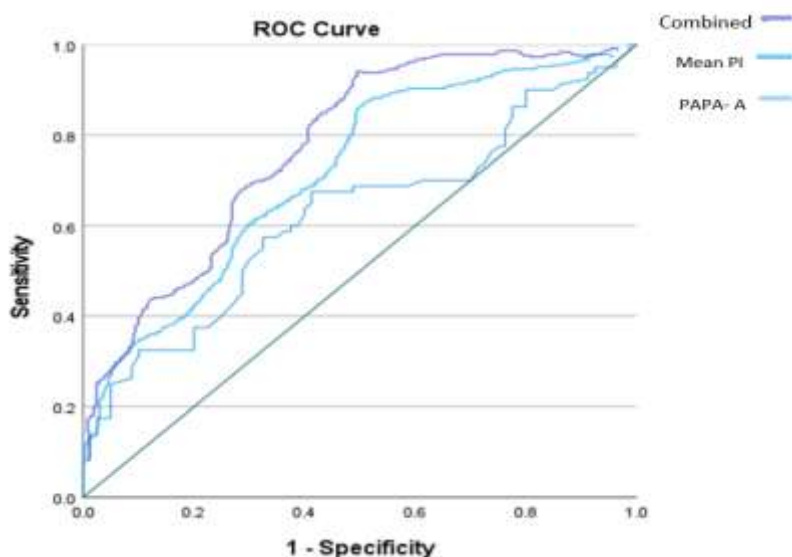
شاخص‌های سرم مادر	نسبت شانس (OR) خام (%۹۵ CI)	سطح معنی‌داری	نسبت شانس (OR) تعدیل شده (%۹۵ CI)	سطح معنی‌داری
پروتئین پلاسمایی A مرتبط با بارداری	۰/۵۴ (۰/۳۴-۰/۸۴)	۰/۰۰۷	۰/۵۲ (۰/۳۲-۰/۸۴)	۰/۰۰۸
گنادوتروپین جفتی انسان	۰/۷۹ (۰/۵۸ تا ۱/۱)	۰/۱۶	۰/۷۶ (۰/۵۴ تا ۱/۱)	۰/۱۲
میانگین شاخص ضربانی شریان رحمی بیشتر از صدک ۹۵	۵/۸ (۳/۵ تا ۹/۸)	۰/۰۰۳	۵/۵ (۳/۱ تا ۹/۸)	۰/۰۰۱

جهت بررسی دقت تشخیصی سطح PAPA-A در تشخیص IUGR از منحنی راک استفاده شد. سطح زیر منحنی راک در خصوص بررسی قدرت تشخیصی IUGR بر اساس PAPA-A برابر با ۰/۶۲ بود که بر اساس این آنالیز، بهترین نقطه برش PAPA-A در

تشخیص IUGR در زنان باردار با بیشترین حساسیت ۷۰٪ و ویژگی ۳۹٪ مقدار ۰/۶۶۵ و برای میانگین PI شریان رحمی بیشتر از صدک ۹۵، حساسیت ۵۵٪ و ویژگی ۸۸٪ نقطه برش ۰/۸۸۵ بود (جدول ۴ و شکل ۱).

جدول ۴- تعیین نقطه برش، حساسیت و ویژگی PAPA-A و داپلر در تشخیص IUGR در زنان باردار

متغیر	نقطه برش	سطح زیر منحنی	حساسیت (درصد)	ویژگی (درصد)
پروتئین پلاسمایی A مرتبط با بارداری	۰/۶۶۵	۰/۶۲	۷۰	۳۹
میانگین شاخص ضربانی شریان رحمی بیشتر از صدک ۹۵	۰/۸۵۵	۰/۸۲	۵۵	۸۸
پروتئین پلاسمایی A و میانگین شاخص ضربانی	۰/۸۹۵	۰/۸۹	۷۲	۸۸



شکل ۱- منحنی ROC دقت تشخیصی مقدار PAPA-A و داپلر در تشخیص IUGR در زنان باردار

بحث

در این مطالعه مورد-شاهدی، ارتباط معنی‌داری بین سطوح PAPA-A و داپلر شریان رحمی در سه ماهه اول و IUGR مشاهده شد. به‌طور خاص، مشخص گردید که سطوح کاهش یافته PAPA-A (بیان شده به‌صورت چند برابری از میانه، MOM) در نمونه‌های سرمی جمع‌آوری شده در سه ماهه اول (هفته‌های ۱۳-۱۱ بارداری) با احتمال بیشتری برای تشخیص IUGR مطابقت دارد. نسبت شانس ۰/۵۲ نشان می‌دهد که به ازای هر واحد کاهش در PAPA-A، شانس IUGR تا ۴۸٪ افزایش می‌یابد و نقش بالقوه PAPA-A را به‌عنوان یک نشانگر زیستی برای ارزیابی خطر IUGR در زنان باردار نشان می‌دهد. همچنین نسبت شانس ابتلاء به IUGR در بارداری‌های با میانگین PI شریان رحمی بیشتر از صدک ۹۵، ۵/۵ برابر بیشتر بود.

نتایج مطالعه حاضر با برخی ادبیات موجود که به نقش بالقوه PAPA-A به‌عنوان نشانگر زیستی برای عملکرد جفت و رشد جنین اشاره می‌کنند، مطابقت داشت. تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که سطوح پایین PAPP-A با پیامدهای نامطلوب بارداری از جمله IUGR، زایمان زودرس و مرده‌زایی مرتبط است (۱۸-۱۵). همبستگی مشاهده شده در نتایج مطالعه حاضر این فرضیه را تقویت می‌کند که مکانیسم‌های جفتی که به درستی کار می‌کنند، در اوایل بارداری برای رشد مطلوب جنین بسیار مهم هستند (۱۹، ۲۰). کاهش سطح سرمی PAPP-A را می‌توان به اختلال و نارسایی متعاقب آن در جفت نسبت داد که عواملی حیاتی در ایجاد IUGR هستند. علاوه بر این، نقش PAPP-A در دسترس بودن فاکتور رشد شبه انسولین (IGF) برای تنظیم رشد جنین حیاتی است. سطوح پایین‌تر ممکن است نشان‌دهنده توانایی به خطر افتاده برای حمایت از رشد طبیعی جنین باشد (۲۱).

در این مطالعه سن بارداری هنگام غربالگری سه ماهه اول بین ۱۱ هفته تا ۱۳ هفته و ۶ روز بود که بر اساس مطالعات قبلی، سنین بارداری ۱۴-۱۱ هفته، تنها دوره زمانی است که در آن ارتباط معنی‌داری بین سطح پایین شاخص‌های غربالگری سه ماهه اول و پیامدهای

نامطلوب بارداری وجود دارد. اگرچه علائم و نشانه‌های پیامدهای نامطلوب بارداری در سه ماهه دوم یا سوم بارداری آشکار می‌شوند، اما پاتولوژی زمینه‌ای آنها در سه ماهه اول اتفاق می‌افتد و مربوط به اختلال عملکرد جفت است. بر اساس مطالعات قبلی، دقت پیشگویی شاخص‌های سه ماهه اول برای پیامدهای نامطلوب بارداری پایین است، ولی نسبت به شاخص‌های غربالگری سه ماهه دوم دقت بسیار بیشتری دارد (۲۴-۲۲).

مطالعه پاناجیوتیس و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد که PAPP-A کمتر از صدک اول، دارای ارزش اخباری مثبت قوی جهت پیش‌بینی IUGR و شاخص قابل اعتمادی جهت غربالگری و بررسی عوارض حول و حوش زایمان می‌باشد (۱۶) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت. همچنین نتایج مطالعه گون و همکاران (۲۰۲۲) که به بررسی ارزش تشخیصی PAPP-A و β -HCG در پیش‌بینی فشارخون، پره‌اکلامپسی، زایمان زودرس، IUGR و دیابت در ۱۵۱۶ زن باردار پرداختند، نشان داد که مقادیر کم PAPP-A در سه ماهه اول بارداری به‌طور قابل توجهی با پیامدهای نامطلوب بارداری از جمله IUGR مرتبط است که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت (۲۵). کرانتز و همکاران (۲۰۰۴) در یک مطالعه کوهورت در ۸۰۱۲ زن باردار به بررسی تأثیر PAPP-A، β -HCG و NT^۱ در پیش‌بینی عوارض بارداری پرداختند، نتایج این مطالعه نشان داد که PAPP-A کمتر از صدک اول و پنجم و همچنین β -HCG کمتر از صدک اول، با افزایش میزان ریسک IUGR مرتبط می‌باشد. از این میان، PAPP-A بیشترین ارزش تشخیصی را در پیش‌بینی IUGR داشت که نتایج آنها با نتایج مطالعه حاضر قابل مقایسه است؛ بدین‌صورت که در این مطالعه نیز PAPP-A ارزش تشخیصی بالایی در پیش‌بینی IUGR داشت (۲۶).

نتایج برخی مطالعات با نتایج مطالعه حاضر همخوانی نداشتند. مطالعه گذشته‌نگر مورد شاهدی ساروهان و همکاران (۲۰۱۲) که جهت بررسی ارتباط سطح پایین PAPP-A در پیش‌بینی عوارض بارداری در ۶۶۳ زن

¹ Nuchal translucency

باردار صورت گرفت، نشان داد که PAPP-A کمتر از صدک دهم، ارتباط معنی‌داری با IUGR، پره‌اکلامپسی، زایمان زودرس، فشارخون بارداری یا دیابت بارداری ندارد (۲۷). همچنین نتایج مطالعه گذشته‌نگر مورسینک و همکاران (۱۹۹۸) در هلند بر روی ۷۳ زن باردار نشان داد که غلظت PAPP-A و β -HCG آزاد در سه ماهه اول با محدودیت رشد جنین یا زایمان زودرس ارتباطی ندارد (۲۸).

از میان عوامل جمعیتی و اجتماعی مورد مطالعه در این پژوهش (تحصیلات مادر، شغل مادر، هیچ‌کدام مرتبط با IUGR نبودند، درحالی‌که نتایج مطالعه پارکر و همکاران (۱۹۹۴۷) که به بررسی ارتباط تحصیلات مادر، تحصیلات پدر، شغل مادر، شغل پدر و درآمد خانواده با کمبود وزن هنگام تولد پرداختند، نشان داد که تمام این متغیرها با کمبود وزن هنگام تولد در ارتباط بودند (۲۹). همچنین طبق مطالعه دیابلکوا و همکاران (۲۰۲۲)، زنان با تحصیلات کمتر از دبیرستان، در معرض خطر تولد نوزاد IUGR می‌باشند (۳۰). در مطالعه بوی و همکاران (۲۰۰۶) نیز داشتن تحصیلات پایین‌تر، از عوامل خطر مرتبط با تولد نوزاد کم وزن گزارش شد (۳۱).

مطالعه حاضر نشان داد که PAPP-A و داپلر شریان رحمی در سه ماهه اول، پیش‌بینی‌کننده‌های مؤثری برای IUGR هستند و استفاده ترکیبی از آنها، ارزش تشخیصی بالاتری دارد. PAPP-A پایین، نشان‌دهنده اختلال در تهاجم تروفوبلاست است که با یافته‌های قبلی که پیش‌بینی‌کننده IUGR در سه ماهه سوم هستند، مطابقت داشت (۲۱). PI شریان رحمی بالا، نشان‌دهنده مقاومت عروقی اولیه است و IUGR را با حساسیت بالاتری نسبت به نشانگرهای زیستی به‌تنهایی پیش‌بینی می‌کند، در مقایسه با مقالات علمی، حساسیت ۷۲ درصدی مدل ترکیبی مطالعه حاضر از عملکرد نشانگرهای منفرد (۶۰-۲۵٪) در طرح‌های مورد-شاهدی مشابه فراتر می‌رود (۳۲-۳۴). با این حال، محدودیت‌هایی شامل سوگیری گذشته‌نگر، عوامل مخدوش‌کننده بالقوه و فقدان نشانگرهای

رگ‌زایی، انجام مطالعات آینده‌نگر برای بررسی دقیق‌تر این یافته‌ها و الگوریتم‌های چندوجهی توصیه می‌شود. از محدودیت‌های این مطالعه، ناکافی بودن داده‌های برخی پرونده‌های پزشکی بود که از مطالعه حذف شدند. علاوه بر این، به دیگر محدودیت‌های مطالعه گذشته‌نگر از جمله سوگیری انتخاب و حجم نمونه کم می‌توان اشاره کرد، بنابراین مطالعات طولی می‌تواند بینش بیشتری در مورد اینکه چگونه نوسانات در سطوح PAPP-A در طول بارداری با مسیرهای رشد جنین مرتبط است، ارائه دهد.

نتیجه‌گیری

غربالگری سه ماهه اول با PAPP-A و داپلر شریان رحمی، ارزش تشخیصی امیدوارکننده‌ای برای ارزیابی خطر IUGR ارائه می‌دهند. رویکردهای ترکیبی می‌توانند طبقه‌بندی اولیه خطر را تسهیل کرده و مراقبت‌های دوران بارداری را بهبود بخشند. تحقیقات بیشتر برای بهینه‌سازی پروتکل‌های غربالگری ضروری است. بنابراین غربالگری سه ماهه اول علاوه بر ارزیابی خطر بارداری جنین با سندرم داون، برای ارزیابی خطر IUGR می‌تواند کاربرد داشته باشد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از مدیران و کارشناسان واحد بایگانی و فناوری بیمارستان امام رضا (ع) دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه که در جمع‌آوری داده‌ها، مساعدت و همکاری لازم نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

تضاد منافع

در این مطالعه نویسندگان هیچ تضاد منافی نداشتند.

ملاحظات اخلاقی

جهت استفاده از پرونده‌ها، هماهنگی لازم با مدیریت بیمارستان صورت گرفت. این طرح در قالب پایان‌نامه دانشجویی دوره پزشکی عمومی در کمیته اخلاق پژوهش دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه با کد IR.KUMS.REC.1400.265 تصویب شد.

حمایت مالی

این طرح با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه اجرا شد.

مشارکت نویسندگان

دکتر نسرين منصوری در طراحی مطالعه، نظارت بر اجرای مطالعه و ویرایش نهایی مقاله؛ دکتر علی عزیزی

در طراحی مطالعه، تحلیل و تفسیر داده‌ها و تهیه پیش‌نویس اولیه مقاله؛ دکتر مریم عینی در گردآوری داده‌ها و تهیه پیش‌نویس اولیه مقاله مشارکت داشتند. تمامی نویسندگان نسخه نهایی مقاله را تصویب کرده‌اند.

منابع

1. Baschat AA. Pathophysiology of fetal growth restriction: implications for diagnosis and surveillance. *Obstetrical & gynecological survey* 2004; 59(8):617-27.
2. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine growth restriction: antenatal and postnatal aspects. *Clinical medicine insights: pediatrics* 2016;10:CMPed-S40070.
3. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal diagnosis and therapy* 2014; 36(2):86-98.
4. D'Agostin M, Morgia CD, Vento G, Nobile S. Long-term implications of fetal growth restriction. *World journal of clinical cases* 2023; 11(13):2855.
5. Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH. First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2015; 45(1):42-7.
6. Giudice LC, Conover CA, Bale L, Faessen GH, Ilg K, Sun I, et al. Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine regulation of IGF-II bioavailability in the placental bed during human implantation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87(5):2359-66.
7. 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). *American journal of obstetrics and gynecology* 2004; 191(4):1446-51.
8. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis* 2008; 28(1):7-10.
9. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87(4):1762-7.
10. Derbent AU, Yanik FF, Simavli S, Atasoy L, Ürün E, Kuşçu ÜE, et al. First trimester maternal serum PAPP-A and free β -HCG levels in hyperemesis gravidarum. *Prenatal diagnosis* 2011; 31(5):450-3.
11. Karagiannis G, Akolekar R, Sarquis R, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of small-for-gestation neonates from biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Fetal diagnosis and therapy* 2011; 29(2):148-54.
12. Sabbaghchi M, Jalali R, Mohammadi M. A Systematic Review and Meta-analysis on the Prevalence of Low Birth Weight Infants in Iran. *Journal of pregnancy* 2020; 2020(1):3686471.
13. Gonen G, Akpak YK, Muhcu M. Investigation of Association with First-Trimester Free Human Chorionic Gonadotropin- β , Pregnancy-Associated Plasma Protein-A, and Adverse Pregnancy Outcomes. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine* 2022; 28(1):7-15.
14. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan BT, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker PN, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2016; 48(3):333-9.
15. Mlynarczyk M, Chauhan SP, Baydoun HA, Wilkes CM, Earhart KR, Zhao Y, et al. The clinical significance of an estimated fetal weight below the 10th percentile: a comparison of outcomes of < 5th vs 5th–9th percentile. *American journal of obstetrics and gynecology* 2017; 217(2):198-e1.
16. Papamichail M, Fasoulakis Z, Daskalakis G, Theodora M, Rodolakis A, Antsaklis P. Importance of low pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) levels during the first trimester as a predicting factor for adverse pregnancy outcomes: a prospective cohort study of 2636 pregnant women. *Cureus* 2022; 14(11).
17. Fatima A, Aich A, Jamjute P. Association of low pregnancy-associated plasma protein A with the timing of delivery in babies with intrauterine growth restriction, babies showing suboptimal growth on serial scans, and well-grown babies. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology* 2025; 14(7):2238–44.

18. Kazemi Aski S, Sharami SH, Tavangar A, Kazemnezhad E, Dalil Heirati SF, Etezadi A. Comparison of Pregnancy-Associated Plasma Protein-A Levels in Women with and Without Intrauterine Growth Restriction. *Journal of Obstetrics, Gynecology and Cancer Research* 2024; 9(1):14-21.
19. Dey M, Choudhury P, Chawla S, Dhume P, Goel S, Shah A, et al. Pregnancy-Associated plasma Protein-A: its significance as a single biomarker for adverse obstetric outcomes. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine* 2023; 29(3):146-51.
20. Cristodoro M, Messa M, Tossetta G, Marzioni D, Dell'Avanzo M, Inversetti A, et al. First trimester placental biomarkers for pregnancy outcomes. *International Journal of Molecular Sciences* 2024; 25(11):6136.
21. Hong J, Kumar S. Circulating biomarkers associated with placental dysfunction and their utility for predicting fetal growth restriction. *Clinical Science* 2023; 137(8):579-95.
22. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth* 2015; 15(1):191.
23. Antsaklis P, Fasoulakis Z, Theodora M, Diakosavvas M, Kontomanolis EN, Kontomanolis E. Association of low maternal pregnancy-associated plasma protein A with adverse perinatal outcome. *Cureus* 2019; 11(6).
24. Turrado Sánchez EM, de Miguel Sánchez V, Macía Cortiñas M. Correlation between PAPP-A levels determined during the first trimester and birth weight at full-term. *Reproductive Sciences* 2023; 30(11):3235-42.
25. Gonen G, Akpak YK, Muhcu M. Investigation of Association with First-Trimester Free Human Chorionic Gonadotropin- β , Pregnancy-Associated Plasma Protein-A, and Adverse Pregnancy Outcomes. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine* 2022; 28(1):7-15.
26. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin- β , pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology* 2004; 191(4):1452-8.
27. Saruhan Z, Ozekinci MU, Simsek M, Mendilcioglu I. Association of first trimester low PAPP-A levels with adverse pregnancy outcomes. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology* 2012; 39(2):225-8.
28. Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, De Wolf BT, et al. Maternal serum levels of free β -hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. *Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis* 1998; 18(2):147-52.
29. Parker JD, Schoendorf KC, Kiely JL. Associations between measures of socioeconomic status and low birth weight, small for gestational age, and premature delivery in the United States. *Annals of epidemiology* 1994; 4(4):271-8.
30. Diabelková J, Rimárová K, Urdzík P, Dorko E, Houžvičková A, Andraščíková Š, et al. Risk factors associated with low birth weight. *Cent Eur J Public Health* 2022; 30(88):S43-9.
31. Bui K, Nguyen L, Phung TT. 240 Risk Factors Associated with Term and Preterm Low Birth Weight in Thai Nguyen, Vietnam. *Journal of Investigative Medicine* 2006; 54(1):S121.
32. Gaccioli F, Aye IL, Sovio U, Charnock-Jones DS, Smith GC. Screening for fetal growth restriction using fetal biometry combined with maternal biomarkers. *American journal of obstetrics and gynecology* 2018; 218(2):S725-37.
33. Bai X, Li W, Ding W, Chan OK, Leung MB, Lau SL, et al. New first trimester circulating angiogenic biomarkers in predicting early-onset and late-onset fetal growth restriction: a case-control study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2025; 25(1):562.
34. Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009; 33(5):524-9.

Diagnostic Value of Pregnancy-Associated Plasma Protein A in Women with Intrauterine Fetal Growth Restriction

Nasrin Mansouri¹, Ali Azizi^{2*}, Maryam Ayni³

1. Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Research Center of Imam Reza Hospital, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.
2. Associate Professor, Department of Community Medicine, Social Development and Health Promotion Research Center, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.
3. General Physician, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

Abstract

Received: Jul 28, 2025 Accepted: Oct 27, 2025

Introduction: Intrauterine growth restriction (IUGR) is associated with increased perinatal morbidity and mortality as well as long-term growth and health problems. This study was conducted with aim to investigate the diagnostic value of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in assessing the risk of IUGR.

Methods: This retrospective case-control study was conducted from 2020 to 2023 on 80 singleton pregnancies with IUGR as the case group and 80 uncomplicated pregnancies as the control group. Serum PAPP-A and β -hCG levels were measured in the first trimester of gestation (weeks 11–13) and expressed as multiples of the median (MoM). Uterine artery Doppler was assessed by mean pulsatility index (PI). Logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) curves were used to determine odds ratio (OR), sensitivity, and specificity. Data analysis was performed using SPSS statistical software (version 27) and Chi-square, Fisher's exact and independent t-tests. $P < 0.05$ was considered significant.

Results: The mean PAPA-A level in women with IUGR infants (0.83 ± 0.37) was significantly lower than that in the control group (1.17 ± 0.95) ($P < 0.002$) and the mean uterine artery PI was higher (1.85 vs. 1.42, $P < 0.001$). High PI (> 95 th percentile) predicted IUGR with an odds ratio of 5.5 (95% CI: 3.1-9.8) and PAPA-A was 0.52 (95% CI: 0.34-0.84).

Conclusion: In first trimester screening, in addition to assessing the risk of Down syndrome, serum PAPA-A levels and uterine artery Doppler can be used to assess the risk of IUGR.

Keywords: Diagnostic Value, Intrauterine Growth Restriction, Pregnancy, Pregnancy-Associated Plasma Protein A, Uterine artery Doppler

► Please cite this article as:

Mansouri N, Azizi A, Ayni M. Diagnostic Value of Pregnancy-Associated Plasma Protein A in Women with Intrauterine Fetal Growth Restriction. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2025; 28(8):10-19. DOI: 10.22038/ijogi.2025.87532.6417