

ارتباط PAPP A پایین در سه ماهه‌ی اول بارداری با شاخص‌های بیومتری و شاخص‌های مقاومت و ضربانی شریان‌های ناف و مغزی میانی جنین و شریان‌های رحمی در سه ماهه‌ی سوم بارداری

الهه زارعان^۱، فریناز فرهد^۲، مینو موحدی^۳، سمیه خانجانی^۴، شادی بخشائی^۴، مهرناز ویسیان^۵، بلقیس محمدی^۶

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هدف از اجرای این مطالعه، تعیین پیش‌بینی‌کنندگی مقادیر پایین پروتئین پلازما مرتبط با بارداری (PAPP A) در سه ماهه‌ی اول بارداری در شاخص‌های بیومتریک و همچنین شاخص‌های مقاومت و ضربانی شریان‌های ناف، مغزی میانی جنین و شریان‌های رحمی در سونوگرافی داپلر در سه ماهه‌ی سوم بارداری بود.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی کوهورت در طی سال‌های ۱۳۹۹-۱۴۰۱، تعداد ۱۲۰ زن باردار که در سه ماهه‌ی اول بارداری $PAPP A \leq 0/4$ داشتند، وارد مطالعه شدند و سپس در هفته‌ی ۲۸ تا ۳۲ بارداری، تحت سونوگرافی بیومتریک و سونوگرافی داپلر بطور همزمان قرار گرفتند. ارتباط بین مشخصات بالینی نوزادان در موقع تولد، اندکس‌های سونوگرافیک داپلر و بیومتری و $PAPP A \leq 0/4$ و امکان پیش‌گویی‌کنندگی شاخص‌های فوق‌الذکر در رخداد محدودیت رشد جنین (FGR (Fetal growth retardation، بررسی گردید.

یافته‌ها: بین مقدار $PAPP A \leq 0/4$ و (SGA (Small for gestational age) و محدودیت رشد جنین (FGR) ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده نشد ولی با اندازه‌گیری مؤلفه‌هایی همچون: اندازه‌ی دور شکم جنین، نسبت موج سیستولیک به دیاستولیک، می‌توان رخداد SGA را پیش‌بینی نمود. مؤلفه‌های: سن حاملگی، اندازه‌ی دور شکم جنین و اندازه‌ی دور سر جنین، برای رخداد FGR بطور معنی‌داری، نقش پیش‌گویی‌کننده نشان دادند.

نتیجه‌گیری: در خانم‌های باردار با مقادیر $PAPP A \leq 0/4$ در سه ماهه‌ی اول بارداری، می‌توان رخداد SGA را بر اساس دور شکم جنین، نسبت موج سیستولیک به دیاستولیک، پیش‌بینی نمود. مؤلفه‌هایی مانند: سن حاملگی، اندازه‌ی دور شکم جنین و اندازه‌ی دور سر جنین، بطور معنی‌داری در پیش‌بینی رخداد FGR نقش داشتند.

واژگان کلیدی: PAPP A؛ محدودیت رشد جنین؛ مارکرهای سرمی؛ سونوگرافی داپلر؛ حاملگی پرخطر

ارجاع: زارعان الهه، فرهد فریناز، موحدی مینو، خانجانی سمیه، بخشائی شادی، ویسیان مهرناز، محمدی بلقیس. ارتباط PAPP A پایین در سه ماهه‌ی اول بارداری با شاخص‌های بیومتری و شاخص‌های مقاومت و ضربانی شریان‌های ناف و مغزی میانی جنین و شریان‌های رحمی در سه ماهه‌ی سوم بارداری. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۵۹): ۱۷۶-۱۸۳

در مقایسه وزن جنین نسبت به سن حاملگی، کوچک‌تر از حد طبیعی می‌باشد (۱).

SGA پاتولوژیک به عنوان محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR (Intrauterine growth restriction یا محدودیت رشد جنین (FGR (Fetal growth retardation شناخته می‌شود. FGR با

مقدمه

بر اساس استانداردهای جمعیتی، یک جنین سالم با وزن هنگام تولد در زیر صدک ۱۰ به عنوان SGA تعریف می‌شود. از نظر فراوانی، در حدود ۹/۵ درصد حاملگی‌ها، جنین بصورت SGA می‌باشد. در چنین بارداری‌هایی، جنین دارای شرایط طبیعی فیزیولوژیکی می‌باشد ولی

۱- دانشیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دستیار تخصصی، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۵- فلوشیپ طب مادر و جنین، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۶- استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: شادی بخشائی؛ دستیار تخصصی، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: shadibakhshaei@gmail.com

که شاخص‌های بیومتریکی به تنهایی ملاک قرار می‌گرفتند، می‌توانند بهبود بخشند. این موارد شامل اندازه‌گیری‌های متوالی اولتراسوند با تمرکز بر کاهش صدک‌های رشد، پارامترهای عملکردی مانند تجزیه و تحلیل شکل موج داپلر (شریان نافی، شریان مغزی میانی جنین و مجرای وریدی) و نشانگرهای بیوشیمیایی سرم مادر است. بر اساس اجماع متخصصان بین‌المللی در مورد تعریف FGR از طریق یک روش دلفی با مشارکت ۴۵ نفر (۸۰ درصد) در چهار دور، به شکل زیر مورد موافقت قرار گرفت (۱۰):

برای تشخیص تأخیر رشد جنینی زودرس در قبل از هفته‌ی ۳۲ بارداری، سه پارامتر مجزا شامل: اندازه‌ی دور شکم (AC) (Abdominal circumference) کمتر از صدک سوم، وزن تقریبی جنین (EFG) و نبود جریان انتهایی دیاستولیک (Absent end-diastolic flow) در شریان نافی (Umbilical artery) (UA) و چهار پارامتر مشارکت‌کننده شامل: اندازه‌ی دور شکم یا وزن تقریبی جنین کمتر از صدک دهم همراه با یک شاخص ضربان (PI) بالای صدک ۹۵ در هر دوی شریان نافی یا شریان‌های رحمی (UA)، استوار گردید.

برای FGR اولیه (بعد از ۳۲ هفته)، سه پارامتر انفرادی دور شکم (AC) کمتر از صدک ۳، وزن تخمینی جنین (EFW) (Estimate of fetal weight) کمتر از صدک سوم و نبود جریان انتهایی دیاستولیک در شریان نافی (UA) و چهار پارامتر کمک‌کننده AC یا EFW کمتر از صدک ۱۰ همراه با شاخص نبض (PI) کمتر از صدک ۹۵ در شریان نافی یا شریان رحمی تعریف شد (۱۰).

طبق جستجوهای ما با وجود مطالعات انجام شده، هیچ یک از مطالعات فوق، ارتباط بین مقادیر پایین $PAPP A \leq 0.4$ را با شاخص‌های بیومتریکی و تغییرات سونوگرافی داپلر در جنین در سه ماهه‌ی سوم بارداری بررسی نکرده‌اند. هدف از اجرای این مطالعه، تعیین پیش‌بینی‌کنندگی مقادیر پایین PAPP A در سه ماهه‌ی اول بارداری در شاخص‌های بیومتریکی و همچنین شاخص‌های مقاومت و ضربانی شریان‌های نافی، مغزی میانی جنین و شریان‌های رحمی در سونوگرافی داپلر در سه ماهه سوم بارداری بود.

روش‌ها

این مطالعه بصورت کوهورت آینده‌نگر در بخش پریناتولوژی بیمارستان‌های الزهرا(س) و شهید بهشتی اصفهان در طی سال‌های ۱۳۹۹-۱۴۰۱، انجام شد.

معیارهای ورود به مطالعه، شامل آن دسته از زنان باردار تک قلبی می‌شد که در آزمایشات غربالگری دوگانه تست آن‌ها در سه ماهه‌ی اول بارداری، مقدار شاخص $PAPP A \leq 0.4$ بود و با ارائه‌ی

افزایش مرگ و میر و عوارض جنینی و نوزادی همراه است و با عوارض جانبی فوری پری ناتال: (نارسی، مرگ جنین داخل رحمی، مرگ نوزادی، فلج مغزی) و همچنین شرایط پاتولوژیک بزرگسالان: (چاقی، فشارخون بالا، دیابت نوع ۲)، مرتبط است (۲).

در حدود ۷۵ درصد موارد، FGR تا زمان تولد ناشناخته باقی می‌ماند و تشخیص به صورت گذشته‌نگر انجام می‌شود، در حالی که در حاملگی کم خطر، میزان تشخیص حدود ۱۵ درصد است (۳). ارزیابی و تشخیص زودهنگام FGR و مدیریت مناسب این گونه بارداری‌ها می‌تواند، درصد مرده‌زایی و سایر عوارض پری‌ناتال را کاهش داد، از طرف دیگر، با شناسایی جنین‌های کم خطر، می‌توان تعداد مراقبت‌های غیر ضروری را کاهش داد. رویکردهای متفاوتی در غربالگری FGR، SGa، پیشنهاد شده است، اما حساسیت کافی را نشان ندهاند، بنابراین مدل‌های ترکیبی با هدف ارزش پیش‌گویی بهتر، پیشنهاد شده‌اند. برای ارزیابی FGR می‌توان، نشانگرهای بیوشیمیایی در سرم خون مادر باردار، مطالعه‌ی داپلر شریان‌های رحمی، حجم جفت و عروق و همچنین الگوی رشد جنین در سه ماهه‌ی اول را بر حسب شاخص‌های بیومتریکی، مورد سنجش قرار داد (۴).

پروتئین پلازما مرتبط با بارداری (PAPP) A، یک پروتئاز اتصال دهنده به فاکتور رشد شبه انسولین که سطح آن به حجم و عملکرد جفت بستگی دارد. در هفته‌های ۱۰-۱۴ بارداری، سطوح پایین PAPP-A و یا سطح بالای β -hCG سرم مادر با پیامدهای نامطلوب و یا عوارض بعدی بارداری از جمله رخداد SGa مرتبط است (۵). با این حال، اعتبار سطح سرمی PAPP-A برای تشخیص FGR در سه ماهه‌ی اول بارداری، پایین (با حساسیت کمتر از ۳۸/۷ درصد و ویژگی کمتر از ۸۱/۶ درصد) می‌باشد لذا شاخص PAPP-A به تنهایی یک نشانگر مطمئن برای غربالگری FGR محسوب نمی‌گردد (۶، ۷).

در مطالعه‌ی انجام شده توسط Quattrocchi و همکاران، خط برش برای PAPP A محدوده‌ی کمتر از $MoM 0.3$ در نظر گرفته شد (۸). در مطالعه‌ی دیگری توسط Saruhan و همکاران، محدوده‌ی کمتر از صدک دهم، میزان PAPP-A را به عنوان PAPP-A پایین، در نظر گرفتند (۹). هر دو مطالعه به این نتیجه رسیدند که با تغییر محدوده‌ی سطح پایین PAPP-A احتمال بروز عوارض ناگوار بارداری تغییر می‌کند. اما سطح MoM کمتر از ۰/۴، به طور تقریبی، محدوده‌ی پذیرفته شده برای کاربردهای بالینی می‌باشد (۲).

در حال حاضر هیچ استاندارد طلائی برای پیش‌گویی FGR وجود ندارد. چندین پارامتر برای افتراق FGR از SGa گزارش شده است که میزان تشخیص FGR و عوارض آن را در مقایسه با زمانی

رضایت‌نامه‌ی کتبی، آمادگی خود را جهت شرکت در این مطالعه اعلام کرده بودند.

زنان بارداری که دارای شرایط زیر بودند، از مطالعه خارج شدند: زنان باردار مبتلا به پرفشاری خون در بارداری، دیابت حاملگی یا غیر حاملگی، بیماری‌های اتوایمیون و ناهنجاری‌های مادرزادی.

نمونه‌گیری به صورت ساده در دسترس از بین زنان باردار مراجعه‌کننده به بیمارستان‌های الزهرا(س) و بهشتی انجام شد. حجم نمونه با در نظر گرفتن ضریب اطمینان ۹۵ درصد معادل ۱/۹۶، مقدار P معادل ۰/۵ و مقدار d معادل ۰/۲، حجم نمونه حدود ۹۰ بیمار محاسبه گردید که با در نظر گرفتن ریزش احتمالی، حجم نمونه، ۱۲۰ بیمار در نظر گرفته شد.

بعد از تصویب پروتکل این مطالعه در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (شماره IR.mui.med.rec.1400.370)، ۱۲۰ زن باردار تک قلو که در آزمایشات غربالگری دابل تست (غربالگری سه ماهه‌ی اول بارداری)، مقدار PAPP A آن‌ها مساوی و یا کمتر از ۰/۴ بود و شرایط ورود به مطالعه را داشتند، در این تحقیق شرکت داده شدند.

این زنان باردار در هفته‌ی ۲۸ تا ۳۲ بارداری، توسط یک نفر استاد دانشگاه دارای فلوشیپ پریناتولوژی، تحت سونوگرافی بیومتریک قرار گرفتند و شاخص‌های زیر در آن‌ها، مورد سنجش قرار گرفت:

وزن جنین (FW) (Fetal weight): اندازه‌ی قطر بین دو استخوان گیجگاهی (BPD) (Biparietal diameter): اندازه‌ی طول استخوان فمور جنین (FL) (Femur length): اندازه‌ی محیط شکم جنین (AC): اندازه‌ی دور سر جنین (HC) (Head circumference) و شاخص مایع آمنیوتیک (AFI) (Amniotic fluid index).

همچنین برای این زنان باردار، همزمان سونوگرافی داپلر جهت ارزیابی شاخص‌های:

۱- مقاومتی (RI)، ۲- ضربانی (PI) و ۳- نسبت موج سیستولیک به موج دیاستولیک (S/D) در سه شریان: الف- شریان نافی، ب- شریان مغزی میانی (MCA) و ج- شریان‌های رحمی انجام شد.

جهت اندازه‌گیری اندکس‌ها در سونوگرافی داپلر، ابتدا زنان باردار در وضعیت نیمه خوابیده با مختصر چرخش به پهلو چپ قرار گرفتند. سپس با پروب ابدومینال، سونوگرافی بارداری شدند. برای بررسی شریان بند ناف از یک کورد آزاد که کمترین زاویه را با Beam داشت و هم چنین نزدیک به جفت و جنین نبود، استفاده گردید. برای اندازه‌گیری شاخص‌های PI و RI شریان مغزی میانی جنین (MCA) در نمای عرضی، در سطحی که BPD را اندازه گرفته بودیم، ترانس دیوسر به سمت قاعده‌ی مجموعه‌ی جنین در وضعیت انتروترال، حرکت داده شد و در سطح بال کوچک استخوان اسفنوئید

جنین، شریان مغزی میانی (MCA)، شاخه‌ی لترال حلقه‌ی ویلیس را تحت سونوگرافی داپلر قرار دادیم. در این وضعیت توانستیم یک زاویه نزدیک صفر و نهایتاً ۱۰ درجه به دست آوریم. بدین ترتیب، فشار کمی روی شکم مادر توسط ترانس دیوسر وارد می‌شد. شریان‌های رحمی دو طرف از طریق سونوگرافی شکمی در قسمتی که شریان‌های رحمی عروق ایلیاک خارجی را قطع می‌کنند شناسایی شدند. سپس سونوگرافی داپلر شریان‌های رحمی دو طرف به عمل آمد و شاخص‌های کمی و کیفی مورد ارزیابی قرار گرفت. شاخص RI و PI و S/D شریان‌های رحمی دو طرف هر گاه سه موج پیپایی شبیه به هم بودند اندازه‌گیری شد.

این بارداری‌ها تا موقع تولد پیگیری شدند و مشخصات بالینی نوزادان در زمان تولد، از نظر نمره‌ی آپگار در ۵ و ۱۰ دقیقه‌ی اول بعد از تولد، وزن موقع تولد و وجود آنومالی‌های ظاهری، مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌های این مطالعه وارد نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) گردید و داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار و فراوانی یا درصد گزارش گردید. ارتباط بین مشخصات بالینی نوزادان در زمان تولد، شاخص‌های بیومتریک و شاخص‌های سونوگرافیک داپلر و $0/4 \leq$ PAPP A سنجیده شد. جهت مقایسه از آزمون‌های Pearson، Independent t-test و رگرسیون لجستیک، استفاده گردید. P کمتر $0/05$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد ۱۲۲ نفر خانم باردار که مقدار سرمی آن‌ها $0/4 \leq$ PAPP A بود، وارد شدند. میانگین سنی این خانم‌ها $31/21 \pm 0/09$ سال در دامنه‌ی سنی ۲۳ - ۱۸ سال، شرکت نمودند. ۲ نفر از این خانم‌ها در پیگیری‌های بعدی شرکت نکردند و از مطالعه خارج شدند. مقدار میانگین سرمی PAPP A این خانم‌های باردار $0/10501 \pm 0/2502$ بود (جدول ۱).

در ارزیابی سونوگرافیک زنان باردار، یافته‌های بیومتریک شامل میانگین وزنی جنین، اندکس مایع آمنیوتیک، اندازه‌ی قطر بین دو استخوان پاریتال، اندازه‌ی طول استخوان فمور، اندازه‌ی دور شکم، اندازه‌ی دور سر جنین‌ها بررسی گردید (جدول ۲).

در ارزیابی سونوگرافی داپلر سه مؤلفه شامل: الف) مقدار متوسط نسبت فشار سیستول شریانی به دیاستول شریانی = (The mean systolic to diastolic ratio)

ب) مقدار متوسط شاخص ضربانی (The mean pulsatile index)

شریان مغزی میانی جنین، شریان نافی، شریان رحمی، ارتباط آماری معنی‌داری مشاهده نشد ($P > 0/05$).

جدول ۲. توزیع فراوانی یافته‌های بیومتریکی در بین زنان باردار با مقدار $PAPP A \leq 0/4$ در سه ماهه‌ی اول بارداری

دامنه	میانگین \pm انحراف معیار	متغیر
۵۹۸ - ۲۸۹۰	$1440/47 \pm 440/86$	وزن جنین
۲/۶۸ - ۱۷۸/۶۵	$17/38 \pm 25/17$	ایندکس مایع آمنیوتیک (Amniotic Fluid Index)
۱۴۷/۰ - ۵۳/۵۸	$76/8 \pm 10/27$	اندازه‌ی قطر بین دو استخوان پاریتال (Bi-parietal Diameter)
۹۶/۰ - ۲۶/۱۱	$56/3 \pm 8/97$	اندازه‌ی طول استخوان فمور (Femoral Length)
۳۱۴/۹۶ - ۱۳۹/۰	$246/07 \pm 30/55$	اندازه‌ی دور شکم (Abdominal Circumference)
۳۲۸/۷۹ - ۲۶/۵۱	$263/65 \pm 49/96$	اندازه‌ی دور سر (Head Circumference)

یافته‌های حاصل از معاینه‌ی بالینی نوزادان متولد شده از زنان بارداری که در سه ماهه‌ی اول بارداری، مقدار $PAPP A \leq 0/4$ داشتند، در جدول ۴، ذکر شده است.

از (۲۷/۵ درصد) ۳۳ نفر نوزادی که نمره‌ی آپگار موقع تولد آن‌ها در دقیقه‌ی ۵ را توانستیم گردآوری کنیم، (۳/۳ درصد) ۴ نفر دارای نمره‌ی آپگار معادل ۴، (۱/۷ درصد) ۲ نفر نمره‌ی آپگار معادل ۵، (۳/۳ درصد) ۴ نفر نمره‌ی آپگار معادل ۶، (۴/۲ درصد) ۵ نفر نمره‌ی آپگار معادل ۷، (۵/۰ درصد) ۶ نفر نمره‌ی آپگار معادل ۸ و (۱۰ درصد) ۱۲ نفر نمره‌ی آپگار معادل ۹، داشتند.

ج) مقدار متوسط شاخص مقاومتی (The mean resistance index)

مربوط به سه شریان مغزی جنین، نافی و رحمی، در زنان باردار بررسی گردید که در جدول ۳، گزارش شده است.

جدول ۱. توزیع فراوانی مقدار سرمی PAPP A در بین زنان باردار مراجعه‌کننده به کلینیک پری‌ناتولوژی

دامنه‌ی مقدار سرمی	نفر	درصد
۰/۰ - ۰/۱	۱۱	۹/۱۵
۰/۱ - ۰/۲	۳۲	۲۶/۷
۰/۲ - ۰/۳	۳۶	۳۰
۰/۳ - ۰/۴	۴۱	۳۴/۱۵
کل	۱۲۰	۱۰۰ درصد

در ارزیابی ارتباط آماری بین متغیرهای سونوگرافیک محصول بارداری شامل وزن جنین، اندکس مایع آمنیوتیک، اندازه‌ی قطر بین دو استخوان پاریتال، اندازه‌ی طول استخوان فمور، اندازه‌ی دور شکم و اندازه‌ی دور سر جنین در بین زنان باردار با مقدار $PAPP A \leq 0/4$ در سه ماهه‌ی اول بارداری، ارتباط آماری معنی‌داری، مشاهده نشد، ولی بین خود مؤلفه‌های سونوگرافیک شامل اندازه‌ی قطر بین دو استخوان پاریتال، اندازه‌ی طول استخوان فمور، اندازه‌ی دور شکم و اندازه‌ی دور سر جنین، با وزن جنین، ارتباط آماری معنی‌دار (قوی‌ترین ارتباط با اندازه‌ی دور شکم: $r = 0/812$)، مشاهده گردید.

از طرف دیگر، بین مقادیر $PAPP A \leq 0/4$ در سه ماهه‌ی اول بارداری زنان شرکت‌کننده در این مطالعه با یافته‌های سونوگرافی داپلر، شامل: The mean pulsatile index, The mean resistance index, The systolic/diastolic ratio

جدول ۳. توزیع فراوانی یافته‌های حاصل از ارزیابی با داپلر سونوگرافی در بین زنان باردار با مقدار $PAPP A \leq 0/4$ در سه ماهه‌ی اول بارداری

ردیف	متغیر	میانگین \pm انحراف معیار	دامنه
۱	نسبت فشار موج سیستولی به دیاستولی شریان مغزی میانی	$5/84 \pm 2/84$	۱۸۷ - ۱/۱
۲	شاخص ضربانی شریان مغزی میانی	$1/93 \pm 0/47$	۳/۴۴ - ۰/۵۹
۳	شاخص مقاومتی شریان مغزی میانی	$1/07 \pm 2/48$	۲۷/۵۶ - ۰/۵۳
۴	نسبت فشار موج سیستولی به دیاستولی شریان نافی	$3/43 \pm 3/14$	۳۴/۹ - ۱/۵۸
۵	شاخص ضربانی شریان نافی	$1/13 \pm 0/35$	۲/۷۸ - ۰/۱
۶	شاخص مقاومتی شریان نافی	$0/68 \pm 0/17$	۲/۰ - ۰/۱۷
۷	نسبت فشار موج سیستولی به دیاستولی شریان رحمی	$1/23 \pm 0/53$	۲/۷۴ - ۰/۵۱
۸	شاخص ضربانی شریان رحمی	$1/23 \pm 0/53$	۲/۷۴ - ۰/۵
۹	میانگین شاخص مقاومتی شریان رحمی	$0/15$	$0/15$ ۱/۲۶ - ۰/۳۲

جدول ۴. یافته‌های حاصل از معاینه‌ی بالینی نوزادان متولد شده از زنان بارداری که در سه ماهه‌ی اول بارداری با مقدار $PAPP A \leq 0.4$

متغیر	میانگین \pm انحراف معیار	دامنه
سن نوزاد در موقع تولد (هفته حاملگی)	35.75 ± 3.05	۲۷ / ۱ - ۴۰ / ۱
وزن نوزاد در موقع تولد (گرم)	2192.09 ± 570.18	۱۰۰۰ - ۳۰۷۰
وضعیت بالینی	وجود دارد	وجود ندارد
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
SGA*	۱۸ (۱۵)	۱۰۲ (۸۵)
FGR**	۵۸ (۴۸/۳)	۶۲ (۵۱/۷)

*: Small for gestational age; **: Fetal growth retardation

اندازه‌ی دور سر جنین، برای رخداد FGR، بطور معنی‌داری نقش پیش‌گویی‌کننده نشان دادند. قوی‌ترین نقش پیش‌بینی‌کنندگی مربوط به نسبت متوسط موج سیستولیک به دیاستولیک شریان رحمی، با مقدار نسبت شانس معادل $3/73$ بود (جدول ۵).

بحث

بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، در خانم‌های باردار تک قلو در سه ماهه‌ی اول بارداری که مقدار PAPP A آن‌ها کمتر و یا مساوی با 0.4 بود، میزان فراوانی جنین‌ها مطابق با تعریف SGA معادل 15% و میزان فراوانی جنین‌ها مطابق با تعریف FGR، معادل 48.3% درصد مشاهده گردید. بر اساس نتایج گزارش شده در مطالعات قبلی، حدود 10% درصد بارداری‌ها، به تولد جنین با اختلالات رشد، ختم می‌شوند (۱، ۴). میزان بروز SGA و FGR در این مطالعه، بسیار بالاتر از مقدار گزارش شده در حاملگی‌های طبیعی می‌باشد، دلیل اولیه‌ی بالا بودن میزان بروز نارسایی رشد جنین در بارداری‌های بررسی شده در این مطالعه، در مقایسه با میزان بروز نارسایی رشد در سایر تحقیقات، به شیوه‌ی اجرای این مطالعه بر می‌گردد. زیرا مهم‌ترین معیار ورود زنان باردار به این مطالعه، مقدار PAPP A مساوی و یا کمتر از عدد 0.4 بود.

یک جنین مبتلا به سندرم داون بود. 6% نفر (5% درصد) از زنان باردار مبتلا به الیگوهایدر و آمنیوس و 2 نفر ($1/67\%$ درصد) مبتلا به پلی‌هایدر و آمنیوس بودند. یک نوزاد در معاینه‌ی ظاهری دارای آنومالی بود. 2 نوزاد نارس که به دلیل بیماری‌های مادر در بارداری (یک مورد افزایش آنزیم‌های کبدی و یک مورد الیگوهایدر و آمنیوس شدید) به دنیا آمدند، در روزهای بدو تولد در بیمارستان فوت نمودند. بین مرگ نوزادی و الیگوهایدر و آمنیوس ($P = 0.003$, $r = 0.269$) و همچنین بین مرگ نوزادی با وزن نوزاد در بدو تولد ($P = 0.002$, $r = 0.527$)، ارتباط آماری معنی‌دار ضعیفی مشاهده گردید. ارتباط آماری بین نشانه‌های بالینی نوزادان شامل سن نوزاد (سن حاملگی)، وزن موقع تولد و نمره‌ی آپگار با مقادیر $PAPP A \leq 0.4$ مشاهده نشد ($P > 0.05$). با استفاده از آزمون آماری Independent Samples t-test، ارتباط آماری معنی‌داری بین مشخصات بالینی نوزادان در بدو تولد شامل: SGA، FGR، با مقادیر $P \leq 0.04$ مشاهده نشد ($P > 0.05$).

با استفاده از آزمون آماری رگرسیون لجیستیک، برای رخداد SGA و FGR، مقادیر $PAPP A \leq 0.4$ ، فاقد نقش پیش‌گویی‌کننده بود ولی مؤلفه‌هایی همچون اندازه‌ی دور شکم، نسبت متوسط موج سیستولیک به دیاستولیک شریان رحمی، نقش پیش‌گویی‌کننده در رخداد SGA و مؤلفه‌هایی همچون سن بارداری، اندازه‌ی دور شکم و

جدول ۵. مؤلفه‌های پیش‌گویی‌کننده در رخداد SGA^1 و FGR^2 در بین زنان باردار با $PAPP A \leq 0.4$ مراجعه‌کننده به کلینیک پرناتال

پیامد	نوع مدالینه	متغیرهای وابسته	بازده تست (درصد)	Exp (B) Odd's Ratio 95%	P*
SGA^1	یافته‌های بالینی-بیومتریکی (سونوگرافیک)	اندازه‌ی دور شکم	۸۵/۶	۱/۰۰۸	۰/۰۰۰
	یافته‌های داپلر سونوگرافی	نسبت فشار موج سیستولی به دیاستولی شریان رحمی	۸۶/۴	۳/۷۳	۰/۰۰۰
FGR^2	یافته‌های بالینی-بیومتریکی (سونوگرافیک)	سن بارداری	۷۹	۰/۵۴۳	۰/۰۰۰
		اندازه‌ی دور شکم		۱/۰۵۶	۰/۰۰۰
		اندازه‌ی دور سر		۱/۰۲	۰/۰۲۶

* Using Regression Logistic test

کمتر از ۰/۴، دارای حساسیت ۳۸/۷ درصد، ویژگی ۸۱/۶ درصد، نسبت درست‌نمایی مثبت ۲/۱ و نسبت درست‌نمایی منفی معادل ۰/۷۵ بود (۷). حساسیت سونوگرافی برای غربالگری SGA در مطالعه‌ی کشور فرانسه پایین و حدود ۲۲ درصد گزارش شد (۱۵). از طرف دیگر، ترکیب تست‌های غربالگری PAPP A، سونوگرافی جفت (اندازه‌گیری حجم جفت) و ارزیابی داپلر از شریان رحمی در تشخیص زودرس پره اکلامپسی، باعث می‌شود مقدار حساسیت در استفاده از هر تست به تنهایی که در ارزیابی داپلر، سونوگرافی و اندازه‌گیری سطح سرمی PAPP A، به ترتیب: ۵۳/۶۶، ۶۳/۴۱ و ۷۰/۷۳ درصد بود، حساسیت ترکیب این آزمون‌ها به مقدار ۸۵/۳۷ درصد و ویژگی این ترکیب آزمون‌ها به ۹۸/۸۹ درصد، ارتقاء یابد (۱۶).

بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، قوی‌ترین نقش پیش‌بینی‌کنندگی، مربوط به نسبت موج سیستولیک به دیاستولیک شریان رحمی، با نسبت شانس معادل ۳/۷۳ بود که در سونوگرافی داپلر، گزارش گردید. این یافته‌ها در راستای گزارشات سایر تحقیقات منتشر شده می‌باشد که حاکی از ارتقاء دقت تشخیص نارسایی رشد جنین با الحاق مدالیته غربالگری با استفاده از سونوگرافی داپلر در سه ماهه‌ی اول بارداری می‌باشد (۶، ۱۲، ۱۵، ۱۷، ۱۸).

محدودیت‌ها: در این مطالعه، داده‌های مربوط به وزن مادران باردار، عادت به سیگار کشیدن، مصرف کافئین، جنسیت نوزاد و سطح تحصیلات آنان را مورد ارزیابی قرار ندادیم. در مطالعه‌ی Spencer و همکاران، موارد فوق‌الذکر، به عنوان عوامل مخدوش‌گر در تجزیه و تحلیل موارد SGA و سطوح PAPP A گزارش شده‌اند (۷). نویسندگان تأکید نموده‌اند که صرفاً بر اساس یک گزارش از مقدار پایین PAPP A، نباید تصمیم‌گیری نمود و پزشکان لازم است زنان باردار مشکوک را برای تشخیص علائم و نشانه‌های اولیه برای سایر پیامدهای نامطلوب، تحت مراقبت بیشتر قرار دهند.

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، در خانم‌های باردار تک قلو در سه ماهه‌ی اول بارداری که مقدار PAPP A آن‌ها کمتر و یا مساوی با ۰/۴ بود، میزان فراوانی جنین کوچک در مقایسه با سن بارداری آن‌ها (SGA) و فراوانی جنین‌های با تأخیر رشد (FGR)، بیشتر از میزان فراوانی این اختلالات در حاملگی‌های معمولی، مشاهده شد. از طرف دیگر، مقادیر $PAPP A \leq 0.4$ برای رخداد SGA و FGR، فاقد نقش پیش‌گویی‌کننده بود ولی بر اساس مؤلفه‌هایی همچون اندازه‌ی دور شکم جنین، نسبت موج سیستولیک به دیاستولیک، می‌توان رخداد SGA را پیش‌بینی کرد. در عین حال، مؤلفه‌هایی همچون سن حاملگی، اندازه‌ی دور شکم جنین و اندازه‌ی دور سر جنین، برای

بنابر یافته‌های گزارش شده در تحقیقات قبلی، بین مقادیر پایین PAPP A در سرم زنان باردار در سه ماهه‌ی اول بارداری و بروز نارسایی رشد در جنین و عوارض جنینی، ارتباط آماری گزارش کرده‌اند (۴، ۵) که با نتایج مطالعه‌ی حاضر همسو می‌باشد.

در جریان مطالعه‌ی حاضر، دو نوزاد در روزهای بدو تولد فوت نمودند که در بین ۱۲۰ بارداری تحت پیگیری، حداقل میزان مرگ نوزادی ۱۶/۷ در هزار تولد زنده، برآورد می‌گردد. با این حساب، میزان مرگ نوزادی در این مطالعه، بیشتر از میانگین مرگ نوزادی در کل بارداری‌ها در زنان ساکن در مناطق شهری استان اصفهان به میزان ۶/۹ در هزار تولد زنده می‌باشد (۱۱). بر اساس نتایج مطالعات منتشر شده‌ی قبلی، میزان بروز عوارض و رخداد مرگ نوزادی در بارداری‌هایی که در سه ماهه‌ی اول بارداری مقدار $PAPP A \leq 0.4$ باشد، بالاتر می‌باشد (۴، ۵) که مؤید یافته‌های مطالعه‌ی حاضر بود.

در تحقیقات قبلی، چندین آنالیت سرم به امید یافتن یک نشانگر مرتبط با IUGR مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، اما هیچ یک از آن‌ها به اندازه‌ی کافی دقیق نیستند که بتوان از آن‌ها در عمل بالینی معمول به عنوان یک نشانگر پیش‌بینی‌کننده استفاده کرد. رویکرد ترکیبی با استفاده از داده‌های بالینی، نشانگرهای سرمی، پارامترهای بیوفیزیکی (پارامترهای اولتراسوند، فشارخون شریانی) ارتباط پیش‌بینی‌کننده‌ای را نشان داده‌اند (۴، ۶، ۸، ۹، ۱۲-۱۴).

در مطالعه‌ی حاضر، علاوه بر یافته‌های مبتنی بر معاینات بالینی، مقادیر سرمی PAPP A و یافته‌های بیومتریکی (بر اساس ارزیابی سونوگرافیک)، ارزیابی داپلر سونوگرافی نیز اضافه گردید. طبق نتایج حاصله، بر اساس مقادیر PAPP A در زیر خط برش ۰/۴، در زنان باردار در سه ماهه‌ی اول، نمی‌توان رخداد SGA و FGR را پیش‌بینی نمود ولی بر اساس مؤلفه‌های گزارش شده در آزمون‌های بیومتریکی و داپلر، همچون اندازه‌ی دور شکم، نسبت متوسط موج سیستولیک به دیاستولیک در شریان رحمی، می‌توان SGA و از طرف دیگر، با سنجش مؤلفه‌های همچون سن بارداری و اندازه‌ی دور سر و اندازه‌ی دور شکم، می‌توان رخداد FGR، را پیش‌گویی نمود. این یافته در راستای نتایج سایر مطالعات قبلی می‌باشد. به نحوی که داپلر سونوگرافی را خط اول غربالگری جهت تشخیص اختلال رشد جنین، پیشنهاد نموده‌اند (۶، ۱۵).

بازده غربالگری ترکیب ارزیابی معاینات بالینی، تست بیومتریکی و تست سونوگرافی داپلر در مطالعه‌ی حاضر، برای کشف SGA معادل ۸۶/۴ درصد و برای تشخیص FGR معادل ۷۹ درصد، برآورد گردید. این مقدار بازده تشخیص بهتر از اعتبار تست‌های غربالگری هر یک از تست‌ها اعم از PAPP A یا سونوگرافی، به صورت تنها می‌باشد. اندازه‌گیری MoM PAPP A در خط برش مساوی و یا

رشته‌ی زنان و زایمان می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده و با حمایت مالی معاونت محترم تحقیقات و فناوری آن دانشگاه به انجام رسیده است. بدینوسیله از زحمات پرسنل بخش‌های زایمان بیمارستان الزهرا (ص) و شهید بهشتی اصفهان و همکاران محترم سرویس رادیولوژی آن بیمارستان‌ها تقدیر و تشکر می‌شود.

رخداد FGR بطور معنی‌داری، نقش پیش‌گویی‌کننده، نشان دادند. قوی‌ترین نقش پیش‌بینی‌کنندگی، مربوط به نسبت موج سیستولیک به دیاستولیک شریان رحمی با مقدار نسبت شانس معادل ۳/۷۳ بود.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح تحقیقاتی / پایان نامه مقطع دکترای تخصصی

References

- Stephens K, Al-Memar M, Beattie-Jones S, Dhanjal M, Mappouridou S, Thorne E, et al. Comparing the relation between ultrasound-estimated fetal weight and birthweight in cohort of small-for-gestational-age fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98(11): 1435-41.
- Imcha M, Egbase E, Ross G. PPO. 58 outcome of pregnancy with low PAPP-A. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99(Suppl 1): A169-A.
- Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(4): 288-300.
- Albu A, Anca A, Horhoianu V, Horhoianu I. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life* 2014; 7(2): 165-71.
- Honarjoo M, Zarean E, Tarrahi MJ, Kohan S. Role of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and human-derived chorionic gonadotrophic hormone (free β -hCG) serum levels as a marker in predicting of Small for gestational age (SGA): A cohort study. *J Res Med Sci* 2021; 26: 104.
- Lau H, Amarasekara C, Uppal T. Low PAPP-A: what are the clinical implications? *Australas J Ultrasound Med* 2012; 15(1): 26-8.
- Spencer C, Allen V, 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): 1029-36.
- 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): 33-6.
- 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.
- Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorgiou A, Baschat AA, Baker P, et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 53(5): 569-70.
- Khadivi R, Mirnasiry MS, Fazelian S, Aghababayi-Badi M. The rate and the causes of under-5-year-old children mortality in Isfahan Province, Iran, during the Years 2012-2018 [in Persian]. *J Isfahan Med Sch* 2020; 38(582): 469-76.
- Monteith C, Flood K, Mullers S, Unterscheider J, Breathnach F, Daly S, et al. Evaluation of normalization of cerebro-placental ratio as a potential predictor for adverse outcome in SGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(3): 285.e1-285.e6.
- Hansen DN, Odgaard HS, Ulbjerg N, Sinding M, Sørensen A. Screening for small-for-gestational-age fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99(4): 503-9.
- DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(1): 5-15.
- Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 193: 10-8.
- Yücel B, Gedikbasi A, Dündar O, Olgac Y, Yıldırım D, Yıldırım G, et al. The utility of first trimester uterine artery Doppler, placental volume and PAPP-A levels alone and in combination to predict preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2016; 6(4): 269-73.
- Tian Y, Yang X. A Review of roles of uterine artery doppler in pregnancy complications. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 813343.
- Adedo AA, Arogundade RA, Okunowo AA, Idowu BM, Oduola-Owoo LT. Comparative study of the umbilical artery Doppler indices of healthy and growth-restricted fetuses in Lagos. *J West Afr Coll Surg* 2022; 12(2): 63-9.

The Relationship of Low PAPP A in the First Trimester of Pregnancy with Biometric Indicators and Resistance and Pulsation Indicators of Fetal Umbilical and Middle Cerebral Arteries and Uterine Arteries in the Third Trimester of Pregnancy

Elaheh Zarean¹, Farinaz Farahbod², Minoov Movahedi³, Somayeh Khanjani²,
Shadi Bakhshaei⁴, Mehrnaz Veisian⁵, Belgheis Mohammadi⁶

Original Article

Abstract

Background: The purpose of this research was to determine the predictability of low values of “Pregnancy Associated Plasma Protein A” (PAPP A) in the first trimester of pregnancy in biometric indicators, as well as the resistance and pulsatility Indices of the umbilical arteries, fetal middle brain, and uterine arteries in Doppler ultrasound in the third trimester of pregnancy.

Methods: In a cohort study during 2020-2022, a number of 120 pregnant women who had PAPP A ≤ 0.4 in the first trimester of pregnancy were included in the study and then underwent biometric sonography assessment at the 28th to 32nd week of pregnancy. Also, Doppler sonography was performed simultaneously. The study measured the relationship between clinical signs, Doppler sonographic indices, biometry, and PAPP A ≥ 0.4 and the potential to predict these indicators in the occurrence of fetuses with growth restriction.

Findings: No statistically significant relationship between PAPP A ≤ 0.4 and SGA and FGR was observed. However, components such as the S/D Ratio and AC revealed a predictive role in the occurrence of SGA, and components such as pregnancy age, AC, and HC showed a significant predictive role in the occurrence of FGR.

Conclusion: In pregnant women with PAPP A values ≤ 0.4 in the first trimester, the occurrence of SGA can be predicted based on the following components: fetal abdominal circumference and systolic to diastolic ratio. Factors such as gestational age, fetal abdominal circumference, and fetal head circumference significantly played a role in predicting the occurrence of FGR.

Keywords: Biomarkers; Fetal growth retardation; Doppler Ultrasonography; High-risk pregnancy; PAPP-A

Citation: Zarean F, Farahbod F, Movahedi M, Khanjani S, Bakhshaei S, Veisian M, et al. **The Relationship of Low PAPP A in the First Trimester of Pregnancy with Biometric Indicators and Resistance and Pulsation Indicators of Fetal Umbilical and Middle Cerebral Arteries and Uterine Arteries in the Third Trimester of Pregnancy.** J Isfahan Med Sch 2024; 42(759): 176-83.

1- Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

5- Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

6- Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

Corresponding Author: Shadi Bakhshaei, Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: shadibakhshaei@gmail.com