

## زایمان زودرس و غلظت پایین پروتئین پلاسمایی A وابسته به حاملگی در سه ماهه اول بارداری

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۳/۰۴/۱۶ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۶/۰۲ آنلاین: ۱۳۹۳/۰۷/۱۵

راضیه محمد جعفری

مهرناز تقوایی معصومی

مهین نجفیان

نجمیه سعادت<sup>\*</sup>

گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات باروری  
ناباروری و سلامت جنین، دانشگاه علوم پزشکی  
جندی‌شاپور اهواز، اهواز، ایران.

**زمینه و هدف:** سطوح پایین Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) سرم مادر، با احتمال زایمان زودرس همراه است. به این دلیل که میزان PAPP-A در مادران در معرض ابتلا به اختلالات کروموزومی پایین‌تر از حاملگی‌های نرمال می‌باشد، این مطالعه با هدف بررسی میزان زایمان زودرس در این گروه از زنان باردار انجام گردید. **روش بررسی:** تعداد ۱۳۷ زن حامله مراجعه‌کننده به درمانگاه سلامت جنین بیمارستان امام خمینی (ره) دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز در بین سال‌های ۱۳۹۱ تا ۱۳۹۳ مورد مطالعه مقطعی قرار گرفتند. معیارهای ورود شامل بارداری‌های تک‌قلو، سن حاملگی ۱۴-۱۱ هفته و داشتن ریسک متوسط ابتلا به اختلالات کروموزومی بود. معیارهای خروج شامل حاملگی دو یا چند قلو، فشار خون بالای ناشی از بارداری، دیابت حاملگی یا غیر از حاملگی، بیماری‌های اتوایمیون و ناهنجاری‌های مادرزادی بودند. با پیگیری خانم‌های باردار با PAPP-A پایین در سه ماهه اول بارداری تا زمان زایمان، میزان زایمان زودرس در آنها بررسی شد.

**یافته‌ها:** از ۱۳۷ زن حامله، تعداد ۵۲ مورد با PAPP-A پایین ( $<MoM \cdot 0.4$ ) یافت شدند که از این تعداد ۱۴ مورد با زایمان زودرس مواجه شدند (۲۷٪). تعداد ۴۵ مورد از ۱۳۷ مورد (۸۶٪) کمتر از ۳۵ سال بودند. ۴۸ مورد (۹۲/۴٪) ریسک متوسط پایین (ریسک بین ۱:۲۵۰ تا ۱:۱۰۰۰) و چهار مورد (۷/۶٪) در ریسک متوسط بالا (ریسک بین ۱:۱۰۱ تا ۱:۲۵۰) قرار داشتند ( $P < 0.0001$ ).

**نتیجه‌گیری:** مادران با PAPP-A پایین نیاز به مراقبت بیشتر و اقدامات پیشگیرانه جهت جلوگیری از بروز عوارض ناشی از این کمبود می‌باشند. برای پژوهش‌های آینده حجم نمونه بیشتر و در نظر گرفتن متغیرهای پیش‌گویی‌کننده از جمله اندازه‌گیری طول سرویکس پیشنهاد می‌گردد.

**کلمات کلیدی:** PAPP-A، زایمان زودرس، بارداری، غربالگری سه ماهه اول، سندرم داون.

<sup>\*</sup> نویسنده مسئول: اهواز، خیابان آزادگان، بیمارستان  
امام خمینی (ره)، مرکز تحقیقات بالینی، مرکز تحقیقات  
باروری و ناباروری و سلامت جنین، بخش زنان و  
زایمان  
تلفن: ۰۶۱۱-۲۲۱۶۵۰۴  
E-mail: nil2f@yahoo.com

### مقدمه

تعیین احتمال وقوع این نتایج دارند. در حالی که نقش فزاینده‌ای بر روی یکدیگر در تعیین نتیجه غربالگری‌های سه ماهه اول و دوم دارند.<sup>۱</sup>

PAPP-A نوعی پروتئاز 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 به‌صورت 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،

بررسی‌ها نشان داده‌اند که سطوح مارکرهای سرمی مادر از جمله Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A) و  $\beta$ -hCG با نتایج ناگوار حاملگی از جمله آنوپلوئیدی، محدودیت رشد جنین، پره‌اکلامپسی، مرگ جنینی و زایمان زودرس همراه هستند. هر چقدر میزان این مارکرها در سرم مادر غیرطبیعی‌تر باشد احتمال رخداد نتایج ناگوار بارداری بیشتر است. هر یک از این مارکرها نقش مستقلاً در

حاملگی بر اساس تاریخ آخرین قاعدگی و سونوگرافی سه ماهه اول برآورد شد. وزن مادر، سن حاملگی،  $\beta$ -hCG، PAPP-A سرمی و سن مادر از جمله متغیرهای بررسی شده بودند. این متغیرها به صورت رایج در حین غربالگری ارزیابی می‌شوند.

معیارهای ورود به مطالعه زنان باردار تک‌قلو با سن حاملگی ۱۱ تا  $(+6)$  ۱۳ هفته بودند. معیارهای خروج شامل زنان باردار دو یا چند قلو، داشتن فشار خون ناشی از بارداری، دیابت حاملگی یا دیابت غیر از حاملگی، بیماری‌های اتوایمیون، ناهنجاری‌های مادرزادی بود. همه بیماران به جز دو بیمار تا زمان تکمیل مطالعه در پژوهش حضور داشتند. دو بیمار به دلیل عدم دسترسی به آنها از مطالعه خارج شدند.

اندازه‌گیری  $\beta$ -hCG و PAPP-A: در ابتدا نمونه خون از مادران گرفته شد. نمونه‌های خون در پاکت‌هایی در بین دمای چهار تا هشت درجه نگهداری و در طول شب که دمای هوا پایین‌تر است به آزمایشگاه جهت اندازه‌گیری  $\beta$ -hCG و PAPP-A سرمی ارسال شدند. دستگاه کریپتور جهت اندازه‌گیری  $\beta$ -hCG و PAPP-A سرمی استفاده شد (B·R·A·H·M·S Kryptor Immunoassay, Brahms, Germany). مقادیر  $\beta$ -hCG و PAPP-A سرمی به منظور استانداردسازی به صورت Multiple of Median (MoM) گزارش شدند.

وزن مادر، سن حاملگی،  $\beta$ -hCG، PAPP-A سرمی و سن مادری از جمله متغیرهای اندازه‌گیری شده بودند. حدود سطح پایین در این پژوهش کمتر از MoM  $0/4$  در نظر گرفته شد. MoM واحد استانداردسازی می‌باشد تا بتوان مقایسه صحیح‌تری بین مارکرهای سرمی انجام گردد.

از تمام بیماران رضایت کتبی و آگاهانه برای شرکت در مطالعه دریافت گردید. اطلاعات افراد شرکت‌کننده حفظ شد. پژوهش توسط کمیته اخلاق (شماره تایید: ۸/۸۰۸) بخش زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز تایید گردید.

حجم نمونه بر اساس نتایج مطالعه قبلی<sup>۷</sup> محاسبه گردید. در این مطالعه میزان حساسیت PAPP-A به‌تنهایی برای پیش‌بینی نتایج ناگوار بارداری ۶۶٪ گزارش شد.

تجزیه و تحلیل آماری با نرم‌افزار تحلیل آماری SPSS ویراست ۱۷ صورت گرفت. متغیرهای کمی به صورت میانگین، انحراف‌معیار و متغیرهای کیفی با تعداد (درصد) گزارش شدند.  $\alpha$  کمتر از ۰/۵ معنادار در نظر گرفته شد.

سقط جنین، و زایمان زودرس را نشان داده‌اند. ولی این مطالعات نتوانستند حساسیت بالای این مارکر را در تعیین پرخطر یا کم خطر بودن بارداری به‌لحاظ نتایج ناگوار را به اثبات برسانند.<sup>۱-۳</sup> علاوه بر این کاهش  $\beta$ -hCG آزاد پیشگویی‌کننده بهتری برای سقط جنین (قبل از هفته ۲۴ حاملگی) می‌باشد،<sup>۲</sup> در حالی که سطوح بالای آن با اختلالات فشار خون حاملگی همراه است.<sup>۴</sup>

سطح پایین این مارکرها در سه ماهه اول بارداری به پیش‌بینی نتایج ناگوار بارداری کمک فراوانی می‌کند.<sup>۵</sup> غربالگری سه ماهه اول روش ارزیابی غیر تهاجمی می‌باشد که شامل ارزیابی مارکرهای سرمی (PAPP-A و  $\beta$ -hCG) و معاینات سونوگرافی (Nuchal Translucency (NT جهت تعیین ریسک آنومالی‌های کروموزومی از جمله تریزومی‌های ۲۱ و ۱۳ و ۱۸ می‌باشد.<sup>۶</sup>

در زنان حامله‌ای که در معرض ریسک ابتلا به اختلالات کروموزومی می‌باشند سطح PAPP-A سرمی پایین می‌باشد.<sup>۶</sup> در این مطالعه میزان زایمان زودرس در زنان با سطوح PAPP-A پایین در سه ماهه اول بررسی شد.

## روش بررسی

بیماران از بین زنان باردار مراجعه‌کننده به درمانگاه ارزیابی سلامت جنین بیمارستان امام خمینی (ره) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز جهت غربالگری سندرم داون در سه ماهه اول بارداری (هفته‌های ۱۴-۱۱) بین سال‌های ۱۳۹۱ تا ۱۳۹۳ برای مطالعه مقطعی (Cross-sectional) انتخاب شدند. تعداد ۱۳۷ بیمار که دارای شرایط ریسک متوسط ابتلا به اختلالات کروموزومی بودند پس از دریافت رضایت کتبی در مطالعه شرکت داده شدند. ریسک متوسط بر اساس روش استاندارد محاسبه ریسک یعنی میزان  $\beta$ -hCG، PAPP-A و معاینه اولتراسونوگرافی ضخامت گردن جنین (NT) محاسبه شد. ریسک محاسبه شده بین ۱:۱۰۱ تا ۱:۱۰۰۰ بود که ریسک ابتلا متوسط به حساب می‌آید.

برای محاسبه ریسک از نرم‌افزار Fetal Medicine Foundation (London, UK) استفاده شد. همه بیماران تا موقع زایمان برای مشاهده هرگونه نتیجه ناگوار حاملگی از جمله زایمان زودرس (زایمان قبل از ۳۷ هفته حاملگی) مورد پیگیری قرار گرفتند. سن

جدول ۱: مشخصات توصیفی ۵۲ مادر باردار با PAPP-A پایین (>MoM ۰/۴)

P**	۱۴ از مادر با PAPP-A پایین و زایمان زودرس		۵۲ مادر با PAPP-A پایین در سه ماهه اول بارداری		پارامترها
	Mean± SD	Max- Min	Mean± SD	Max- Min	
۰/۰۸	۰/۵۱±۰/۲۵	۰/۱۱۳-۰/۹۶۰	۰/۷۳±۰/۵۴	۰/۱۱۳-۲/۸۱۹	(MoM) β-hCG *
۰/۷	۰/۲۸±۰/۰۷	۰/۱۶۰-۰/۳۷۸	۰/۲۹±۰/۰۷	۰/۱۰۳-۰/۳۹۳	(MoM) PAPP-A*
۰/۶	۳۰±۳/۹۶	۲۴-۳۸	۳۰/۵±۴/۲۷	۱۹-۳۹	سن مادران (سال)
۰/۰۳	۱۲/۸±۰/۷	۱۱/۵-۱۳/۸	۱۲/۵±۰/۶۵	۱۱/۳-۱۳/۸	سن حاملگی (هفته)

\* واحد اندازه‌گیری β-hCG برحسب mIU/ml و PAPP-A نیز μg/ml است. \*\* مقایسه میانگین‌ها با استفاده از آزمون Independent t-test انجام گردید. P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

صدوسی و هفت بیمار تحت غربالگری سندرم داون با پروتکل استاندارد (PAPP-A, β-hCG, NT) در بین هفته‌های ۱۱ تا ۱۳ هفته و شش روز قرار گرفتند. همگی این بیماران با ریسک متوسط (۱:۱۰۱) تا (۱:۱۰۰۰) در معرض ابتلا به آنومالی‌های کروموزومی (سندرم داون) بودند. از ۱۳۷ بیمار تحت بررسی، ۱۱۵ (۸۴/۹) بیمار در ریسک متوسط پایین (ریسک بین ۱:۲۵۰ تا ۱:۱۰۰۰) و ۲۲ (۱۶/۱) بیمار در ریسک متوسط بالا (ریسک بین ۱:۱۰۱ تا ۱:۲۵۰) بودند. که دو مورد دچار آنوپلویدی شدند.

میزان PAPP-A در یکی از این بیماران آنوپلویدی MoM ۰/۶ و دیگری MoM ۰/۲ گزارش شد. میانگین سنی بیماران ۳۲/۱۲±۵/۵ سال بود. میانگین سطح PAPP-A مربوط به کل بیماران MoM ۰/۴۲±۰/۱۱ بود. از بین این ۱۳۷ بیمار، تعداد ۵۲ فرد با PAPP-A پایین (<۰/۴) یافت شدند که تعداد ۱۴ مادر با زایمان زودرس داشتند (۲۷٪). هیچ‌کدام از ۵۲ بیمار مطالعه دیابت، فشار خون، آنومالی مادرزادی نوزاد نداشتند.

تعداد ۴۵ بیمار (۸۶٪) در بین ۵۲ فرد مورد مطالعه کمتر از ۳۵ سال بودند در حالی که هفت بیمار (۱۴٪) از بین ۵۲ بیمار با PAPP-A پایین بالای ۳۵ سال بودند. از بین ۵۲ بیمار مورد پیگیری، ۴۸ مورد (۹۲/۴) ریسک متوسط پایین (ریسک بین ۱:۲۵۰ تا ۱:۱۰۰۰) و چهار مورد (۷/۶٪) در ریسک متوسط بالا (ریسک بین ۱:۱۰۱ تا ۱:۲۵۰) قرار گرفتند. نتایج متغیرهای اندازه‌گیری شده برای این ۵۲ بیمار در جدول ۱ خلاصه شده است.

### بحث

PAPP-A نوعی مارکر بیوشیمی می‌باشد که در ۱۱-۱۳ هفته حاملگی از سرم مادر به‌منظور غربالگری سه ماهه اول اندازه‌گیری می‌شود. اگر میزان آن کمتر از ۰/۴ MoM باشد به‌عنوان ریسک فاکتور مستقل برای پیش‌بینی عوارض ناگوار بارداری به‌حساب می‌آید.<sup>۱۱</sup>

پژوهش‌های پیشین اثربخشی مارکرهای سرمی مادر (PAPP-A و β-hCG) در غربالگری سندرم داون در سه ماهه اول بارداری را نشان داده‌اند. شواهد حاکی از این می‌باشند که بیومارکرها در پیش‌بینی نتایج ناگوار بارداری از قبیل پره‌اکلامپسی، Intrauterine Growth Restriction (IUGR) و زایمان زودرس نقش موثری دارند.<sup>۸</sup> این درحالی است که چندین مطالعه همراهی بین سطح پایین PAPP-A و افزایش ریسک پره‌اکلامپسی، زایمان زودرس و کاهش رشد جنین را نشان داده‌اند.<sup>۱۲،۱۱،۷</sup>

در مطالعه حاضر، تعداد ۱۳۷ بیمار با ریسک متوسط ایجاد سندرم داون اما با فشار خون نرمال مورد بررسی قرار گرفتند و مشاهده شد که سطح PAPP-A سرمی مادر در ۱۱ الی ۱۴ هفته از حاملگی همراهی زیادی با زایمان زودرس داشت. ۵۲ از ۱۳۷ بیمار (۳۸٪) دارای PAPP-A پایین بودند.

Kirkegaard و همکارانش در مطالعه کوهورت دوساله نشان دادند که میزان پایین PAPP-A در سه ماهه اول بارداری همراهی معناداری با زایمان زودرس قبل از ۳۷ هفته حاملگی داشت و وقتی که این فاکتور را با کاهش رشد جنینی جهت پیش‌بینی زایمان زودرس ترکیب کنیم قدرت پیش‌بینی آنها بیشتر می‌شود.<sup>۹</sup>

برای در نظر گرفتن سطح پایین PAPP-A استفاده کردیم. در مطالعه‌ای توسط Quattrocchi و همکارانش، این محدوده کمتر از MoM ۰/۳ در نظر گرفته شد.<sup>۱۳</sup> در مطالعه دیگری توسط Saruhan و همکارانش محدوده کمتر از صدک دهم میزان PAPP-A را به‌عنوان PAPP-A پایین در نظر گرفتند.<sup>۱۴</sup> هر دو مطالعه به این نتیجه رسیدند که با تغییر محدوده سطح پایین PAPP-A احتمال بروز عوارض ناگوار بارداری تغییر می‌کند. اما سطح کمتر از MoM ۰/۴ محدوده به‌طور تقریبی پذیرفته شده برای کاربردهای بالینی می‌باشد.<sup>۱۵</sup>

در نهایت، یافته‌های این مطالعه نشان دادند که میزان زایمان زودرس در بیماران با PAPP-A پایین در سه ماهه اول بارداری بالا می‌باشد. بنابراین بهتر است تا اقدامات پیشگیرانه لازم برای این گروه از مادران اتخاذ شود. علاوه بر این در پژوهش‌های آینده پیشنهاد می‌شود تا متغیرهای دیگر موثر بر زایمان زودرس و اثر ترکیبی این متغیرها در قالب مطالعات مورد شاهدهی بررسی شود.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه دستیاری تحت عنوان "تعیین پیامد بارداری در زنان با ریسک متوسط" در مقطع دکترای تخصصی دکتر مهرناز تقوایی معصومی در سال ۱۳۹۳ با شماره ثبت ۸/۸۰۸ د می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز اجرا شده است.

در مطالعه حاضر سن مادران با PAPP-A پایین، حدود ۳۱ سال گزارش شد که اندکی از سن مادران در مطالعه مشابه (۲۸/۰۶±۴/۹)<sup>۱۰</sup> در چنین گروهی بالاتر است. علاوه بر این ۱۴ از این ۵۲ (۲۷٪) بیمار مطالعه حاضر، دچار زایمان زودرس قبل از ۳۷ هفته از حاملگی شدند این درحالی است که در مطالعات پیشین ۶/۵٪<sup>۲</sup> و ۶/۵۶٪<sup>۱</sup> (سه تا از ۴۶ مورد)<sup>۱۰</sup> گزارش شد. در مطالعه دیگر چهار از ۱۳ (۳۰٪) مورد با PAPP-A پایین دچار زایمان زودرس شدند<sup>۳</sup> که یافته‌مان با مطالعه اخیر همخوانی بیشتری دارد. در مطالعه Dugoff و همکارانش، میزان زایمان زودرس اما قبل از ۳۲ هفته از حاملگی در بیماران با PAPP-A پایین ۰/۷۵٪ گزارش شد.<sup>۲</sup>

در مطالعه کنونی  $\beta$ -hCG نقش چندانی در پیش‌بینی زایمان زودرس نداشت. مطالعات پیشین نیز همراهی بین این مارکر و زایمان زودرس مشاهده نکردند.<sup>۵</sup> علیرغم همراهی معنادار بین سطح پایین PAPP-A مادری با زایمان زودرس، اما این بیومارکر پیش‌گویی‌کننده معناداری برای زایمان زودرس نمی‌باشد.<sup>۱۱</sup> مطالعات ثابت کرده‌اند که افزایش یا کاهش بیومارکرهای سرمی مادر ارتباطی با یکدیگر ندارند بنابراین با استفاده همزمان از مقدار بیومارکرها و افزودن نتایج اولتراسونوگرافی می‌توان قدرت آنها را در پیش‌بینی نتایج بارداری افزایش داد.<sup>۱۲</sup> در این مطالعه از cut-off point کمتر از MoM ۰/۴

## References

- Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto CG, Venturini PL, et al. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril* 2008;89(1):174-8.
- 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). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4):1446-51.
- Spencer CA, Allen VM, 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.
- Mikat B, Zeller A, Scherag A, Drommelschmidt K, Kimmig R, Schmidt M.  $\beta$ hCG and PAPP-A in first trimester: predictive factors for preeclampsia? *Hypertens Pregnancy* 2012;31(2):261-7.
- Vijetha R, Patel A, Wagh G, Jugal D. Observation study of association of beta HCG, Papp A and nuchal translucency with pre eclampsia, lgr and preterm in combination and individually. *Indian J Applied Res* 2014;4(3):378-80.
- Jacob AC, Messerlian GM, Farina A, Lockwood CJ, Wilkins-Haug L, et al. Pregnancy outcomes predicted by serum markers assayed in Down syndrome screening. 2013 Mar 21 [cited 2014 Sep 15]; Available from: <http://firedrops.centelia.net/uptodate/contents/mobipreview.htm?17/57/18329/contributor-disclosure>
- Cohen JL, Smilen KE, Bianco AT, Moshier EL, Ferrara LA, L Stone J. Predictive value of combined serum biomarkers for adverse pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;181C: 89-94.
- Senat MV, Frydman R. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35(6):507-15.
- Kirkegaard I, Uldbjerg N, Petersen OB, Tørring N, Henriksen TB. PAPP-A, free  $\beta$ -hCG, and early fetal growth identify two pathways leading to preterm delivery. *Prenat Diagn* 2010;30(10):956-63.
- Dane B, Dane C, Batmaz G, Ates S, Dansuk R. First trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A is a predictive factor for early preterm delivery in normotensive pregnancies. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(6):592-5.

11. Toal M, Chaddha V, Windrim R, Kingdom J. Ultrasound detection of placental insufficiency in women with elevated second trimester serum alpha-fetoprotein or human chorionic gonadotropin. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(3):198-206.
12. Smith GC, Shah I, Crossley JA, Aitken DA, Pell JP, Nelson SM, et al. Pregnancy-associated plasma protein A and alpha-fetoprotein and prediction of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2006; 107(1):161-6.
13. 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* 2014 Aug 15.
14. 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.
15. Imcha M, Egbase E, Ross G. PPO.58 outcome of pregnancy with low PAPP-A. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014;99:A169.

## Preterm delivery in women with low PAPP-A at first trimester screening

**Abstract**

Received: 07 Jul. 2014 Accepted: 24 Aug. 2014 Available online: 07 Oct. 2014

Razieh Mohamad Jafari M.D.  
Mehrnaz Taghvai Maasomi  
M.D.  
Mahin Najafian M.D.  
Najmie Saadati M.D.\*

Fertility Infertility and Perinatology  
Research Center, Department of  
Obstetrics & Gynecology, Ahvaz  
Jundishapur University of Medical  
Sciences (AJUMS), Ahvaz, Iran.

**Background:** Previous investigations have shown that pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) levels are associated with adverse pregnancy outcomes including intrauterine growth restriction (IUGR) fetuses as well as preterm delivery. The aim of this study was to determine the rate of preterm delivery in women with low PAPP-A and at intermediate risk for chromosomal abnormalities in the first trimester screening.

**Methods:** A total of 137 women who underwent Down syndrome screening between 11 to 14 weeks of gestation were studied from September 2011 to September 2013 at Perinatal Care Clinic, Imam Khomeini Hospital, Ahvaz, Iran. From those, 52 patients had low PAPP-A. Inclusion criteria were singleton pregnancies, at 11 to 14 weeks of gestation, at intermediate risk for Down syndrome (risk in 1:101 to 1:1000). The intermediate risk was estimated based on maternal parameters, maternal serum markers (PAPP-A and  $\beta$ -hCG), and nuchal translucency (NT) using fetal medicine foundation (FMF), UK software. The power of the study was 90%. The sample size was estimated based on prevalence of preterm delivery in pregnancies with low PAPP-A in the first trimester screening. Patients were followed-up until delivery to observe pregnancy outcomes. We evaluated the variables such as level of PAPP-A, outcomes of delivery, age,  $\beta$ -hCG, and gestational age.

**Results:** Among 137 normotensive pregnant women at intermediate risk for Down syndrome, 52 cases (38%) had low PAPP-A ( $<0.4$  MoM). Of 52, 14 cases (27%) had preterm delivery. None of our patients had pregnancy related or non related diabetes, preeclampsia, or chromosomal anomalies. 45 cases (86%) from 52 patients were equal or less than 35 years, while 7 patients were more than 35 years. Among 52 followed-up patients, 48 patients (92.4%) were at low-intermediate risk (risk in 1:251 to 1:1000), and 4 cases (7.6%) were at high-intermediate risk (risk in 1:101 to 1:250).

**Conclusion:** We found high frequency of preterm delivery in pregnant women with low PAPP-A level at the first trimester screening. Hence, this group of patients needs special and early preventive management. Furthermore, we suggest that future researches to be conducted with larger sample size and also cervix length measurement to be included.

**Keywords:** delivery, down syndrome, first trimester, pregnancy, pregnancy-associated plasma protein-A, premature birth, screening.

\* Corresponding author: Azadegan Blvd.,  
Imam Khomeini Hospital, Fertility Infertility and Perinatology Research Center,  
Ahvaz, Iran.  
Tel: +98-611-2216504  
E-mail: nil2f@yahoo.com