مقاله پژوهشی

ارتباط اختلال رشد درون رحمی با سطح هورمون‌های گونادوتروپین جفتی انسانی و پروتئین پلاسمایی وابسته به حاملگی

دکتر معصومه دوپور*[1]، دکتر پروین مصطفی قره باغی[2]

تاریخ دریافت: 1391/07/29 تاریخ پذیرش: 1391/9/25

چکیده

پیش زمینه و هدف: اختلال رشد درون رحمی و زایمان زودرس عوامل تعیین کننده عمده عوارض و مرگ و میر حین زایمان می‌باشند. روش‌های تشخیصی استاندارد مانند سونوگرافی دقیق می‌باشند، ولی نمی‌توانند به عنوان ابزار غربالگری بکار گرفته شوند. اخیراً ارتباط بین اختلال رشد درون رحمی و اختلال عملکرد جفت مطرح شده است؛ بنابراین هورمون‌های جفتی مانند زیرواحد بتای گونادوتروپین جفتی انسانی (β-HCG) و پروتئین پلاسمایی وابسته به حاملگی-آ (PAPP-A) ممکن است نشانگرهای زودرس خوبی برای پیش آگهی نامطلوب باشند. هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط احتمالی بین سطح سرمی β-HCG آزاد و PAPP-A طی سه ماهه اول بارداری با اختلال رشد درون رحمی و زایمان زودرس می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه هم‌گروهی، ۱۴۴۰ حاملگی تک قلوی طبیعی طی مدت ۱۷ ماه در مرکز آموزشی-درمانی الزهرا تبریز بررسی شدند. سطح سرمی β-HCG آزاد و PAPP-A طی هفته‌های ۱۴-۱۰ بارداری به روش الیزا اندازه گیری شد. تمامی زنان تا زایمان پیگیری شده و بر اساس وجود یا عدم وجود اختلال رشد درون رحمی و زایمان زودرس طبقه بندی شدند. سطح سرمی زیرواحد بتای گونادوتروپین جفتی انسانی β-HCG آزاد و پروتئین پلاسمایی وابسته به حاملگی-آ (PAPP-A) بین این گروه‌ها مقایسه شد.

یافته‌ها: فراوانی موارد دچار اختلال رشد درون رحمی و زایمان زودرس به ترتیب ۴/۴ و ۷/۲ درصد بود. سطوح سرمی متوسط β-HCG آزاد و PAPP-A به ترتیب ۲/۷±۲/۶ (دامنه ۱۰/۸-۰/۱، میانه ۰/۹) و ۲/۴±۲/۶ (دامنه ۸/۹-۰/۱، میانه ۰/۹) MoM بود. میانه سرمی β-HCG آزاد در حاملگی‌های طبیعی و دچار اختلال رشد درون رحمی به ترتیب ۱ و ۰/۹ MoM بود (p=۰/۵۸۷). میانه سطح سرمی PAPP-A به طور معنی‌داری در بیماران دچار اختلال رشد درون رحمی پایین‌تر بود (۰/۷ در برابر ۰/۹ MoM، p=۰/۰۴۴). بهترین نقطه برش در این زمینه ۰/79 MOM≤ با حساسیت ۵۱ و ویژگی ۵۴ درصد محاسبه شد. میانه سرمی β-HCG آزاد در هر دو حاملگی‌های طبیعی و زودرس ۰/۹ MoM بود (p=۰/۲۳۶). میانه سطح سرمی PAPP-A به طور معنی‌داری در بیماران دچار زایمان زودرس پایین‌تر بود (۰/۷ در برابر ۲/۴ MoM، p=۰/۰۴۴). بهترین نقطه برش در این زمینه ۱/۸۵ MOM≤ با حساسیت ۵۸ و ویژگی ۵۷ درصد محاسبه شد.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که کاهش سطح سرمی PAPP-A و نه β-HCG آزاد طی سه ماهه اول بارداری با اختلال رشد درون رحمی و زایمان زودرس همراه است.

کلمات کلیدی: اختلال رشد درون رحمی، زیرواحد بتای گونادوتروپین جفتی انسانی، پروتئین پلاسمایی وابسته به حاملگی-آ.

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و سوم، شماره ششم، ص ۶۳۵-۶۲۸، بهمن و اسفند ۱۳۹۱

آدرس مکاتبه: گیلان، آستارا، بیمارستان شهید دکتر بهشتی، تلفن: ۰۹۱۴۴۱۴۶۷۳۶

Email: sahere_dopour@yahoo.com

مقدمه

رشد سلولی عبارت است از افزایش تعداد و حجم سلول‌های بدن و تکامل (Development) سلولی عبارت است از تغییرات ساختار و عملکرد سلول‌های بدن برای انجام وظایف آتی مشخص. باید توجه داشت که هر گاه در مراحل رشد و تکامل جنینی مشکلی ایجاد شود می‌تواند عوارض و مشکلات زیادی را ایجاد نماید (۱). یکی از شاخص‌های مهم جهت بررسی رشد و تکامل جنینی شاخص وزن کم هنگام تولد می‌باشد. این شاخص خود به دو زیر گروه طبقه‌بندی می‌شود: نوزاد زودرس و نوزادان کوچک برای سن حاملگی (SGA) و نوزادان مبتلا به اختلال

[1] متخصص زنان و زایمان، مرکز تحقیقات بیماری‌های زنان، بیمارستان الزهرای تبریز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز (نویسنده مسئول)

[2] دانشیار بیماری‌های زنان و زایمان، مرکز تحقیقات بیماری‌های زنان، بیمارستان الزهرای تبریز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

رشد درون رحمی (IUGR) (۲). جهت تشخیص اختلال رشد درون رحمی در زمان حاملگی از سه روش استفاده می‌شود که عبارتند از اخذ شرح حال، اندازه‌گیری ارتفاع فوندوس رحم و سونوگرافی (۳). با این وجود محققین در جستجوی روش‌هایی هستند که دارای حساسیت و ویژگی مناسبی باشند و بتوانند به عنوان وسیله‌ای مناسب برای تشخیص زودرس اختلال به کار روند. در سالیان اخیر این نظریه مطرح بوده است که ایجاد اختلال رشد درون رحمی با اختلال در عملکرد جفت در سه ماهه اول حاملگی ارتباط دارد و بر این مبنا این فرضیه ایجاد شده است که شاید بتوان به عنوان یک شاخص برای تشخیص این اختلال از سطح هورمون‌های جفتی در این سه ماه استفاده نمود (۴). هورمون‌های گنادوتروپین جفتی انسانی (فرم بتا) (β-HCG) و پروتئین پلاسمایی وابسته به حاملگی (PAPP-A) از جمله این موارد هستند (۵). با این وجود نتیجه قطعی در این ارتباط هنوز حاصل نشده است (۶،۷). بنابراین هدف این مطالعه بررسی وجود ارتباط بین سطح سرمی β-HCG و PAPP-A در سه ماه اول حاملگی با ایجاد اختلال رشد درون رحمی در زنان باردار مراجعه کننده به مرکز آموزشی درمانی الزهرا (س) تبریز می‌باشد.

مواد و روش کار

در یک مطالعه هم‌گروهی (Cohort)، ۱۴۴۰ حاملگی تک قلو بدون آنومالی جنینی یا اختلالات کروموزومی بررسی شدند. از این بین ۶۳ حاملگی منجر به تولد نوزاد مبتلا به اختلال رشد درون رحمی و ۱۰۴ حاملگی منجر به زایمان زودرس گردید. ارتباط سطح سرمی β-HCG و PAPP-A اندازه گیری شده طی سه ماه اول بارداری با بروز اختلال رشد درون رحمی و زایمان زودرس بررسی گردید.مکان انجام پژوهش، مرکز آموزشی-درمانی الزهرا تبریز بوده است. مدت زمان انجام مطالعه ۱۷ ماه بوده است که از اول اردیبهشت ماه سال ۱۳۸۸ هجری شمسی لغایت اول مهر ماه سال ۱۳۸۹ جمع آوری اطلاعات اولیه و تجزیه و تحلیل داده‌ها صورت پذیرفته است. جامعه پژوهشی در این مطالعه عبارت است از تمامی زنان بارداری که در سه ماهه اول حاملگی خود به درمانگاه مرکز آموزشی درمانی الزهرا (س) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تبریز مراجعه کرده بودند (تمام شماری). طی ۱۵ ماه ۱۴۹۸ نفر با این شرایط به مکان مطالعه مراجعه نمودند که در نهایت و با در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج (ادامه مطلب)، ۱۴۴۰ نفر وارد مطالعه گردیدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل سه ماهه اول حاملگی، ساکن تبریز یا روستاهای نزدیک، حاملگی طبیعی و بدون ابتلا به بیماری‌های حاملگی و تمایل و رضایت برای شرکت در مطالعه و معیارهای خروج از مطالعه شامل بیماری‌های مزمن همراه حاملگی و وجود اختلالات همراه حاملگی (مانند خونریزی، تهدید به سقط، حاملگی نابجا، سقط ناقص و غیره) بودند. بین هفته‌های ۱۰ تا ۱۴ حاملگی سطح سرمی β-HCG و PAPP-A در تمامی ۱۴۴۰ زن باردار شرکت کننده اندازه گیری شد. لازم به تذکر است اندازه گیری این دو هورمون به طریق الیزا (ELISA) صورت گرفته است. سپس بر اساس نتایج گروه سالم و با توجه به سن بارداری زمان تست و نیز وزن زنان حامله، مضرب میانه (MoM) در هر دو مورد محاسبه و جهت مقایسه بکار گرفته شد. جهت این کار از نرم افزار آلفا و روش Persica استفاده شده است. تمامی زنان تحت پیگیری قرار گرفته و در هفته ۲۸ حاملگی سونوگرافی انجام شد. سپس تا انتهای حاملگی هر دو هفته یک‌بار ویزیت زنان صورت گرفت. اختلال رشد درون رحمی با استفاده از سونوگرافی و در سه ماهه سوم بارداری مورد بررسی قرار گرفت. شاخص سونوگرافی مورد بررسی نسبت دور سر به دور شکم بوده است. در نهایت سطح سرمی β-HCG و PAPP-A اندازه گیری شده طی سه ماهه اول بین دو گروه با و بدون اختلال رشد درون رحم و نیز با و بدون زایمان زودرس مقایسه شد. این مطالعه به تایید کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده است. موارد بررسی شده شامل موارد با و بدون اختلال رشد درون رحم و زایمان زودرس و موارد زیر در هر گروه، سن، وزن، قد، پاریته، گراویدیته، سطح تحصیلات مادر، سابقه دیابت قندی، فشار خون بالا ، سقط، پره اکلامپسی، آنومالی جنینی و اختلال رشد درون رحم ، وزن نوزاد متولد شده، سطح سرمی بتا-HCG و PAPP-A و زمان اندازه گیری آن‌ها بودند. اطلاعات به دست آمده به صورت میانگین± انحراف معیار (Mean ± SD) و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. برنامه آماری بکار رفته SPSS™ نسخه ۱۵ است. متغیرهای کمّی با استفاده از آزمون تی تست مستقل یا یو من ویتنی مقایسه شدند. مقایسه در مورد متغیرهای کیفی توسط Contingency Tables و با استفاده از آزمون خی دو و یا Fisher's Exact Test بر حسب شرایط صورت گرفته است. جهت تعیین نقاط برش مناسب منحنی ROC ترسیم گردید. در تمامی موارد مورد مطالعه، نتایج در صورت دارا بودن P≤ ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار شناخته شدند.

یافته‌ها

۱۴۴۰ حاملگی تک قلو بدون آنومالی جنینی یا اختلالات کروموزومی بررسی شدند. متوسط سطح سرمی β-HCG در بیماران بررسی شده ۲/۶±۲/۷ (۰/۱-۱۰/۸) با میانه ۰/۹ MoM بود. متوسط سطح سرمی PAPP-A در بیماران بررسی شده ۲/۴±۲/۶ (۰/۱-۸/۹) با میانه ۰/۹ MoM بود. اختلال رشد درون

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

رحمی ۶۳ مورد (۴/۴%) وجود داشت. متغیرهای مطالعه شده در دو گروه با و بدون اختلال رشد درون رحمی در جدول ۱ خلاصه و مقایسه شده‌اند. بر این اساس درصد موارد با زایمان زودرس در گروه اختلال رشد درون رحمی به طور معنی‌داری بیشتر بود. میانه سطح سرمی PAPP-A در گروه اختلال رشد درون رحمی به طور معنی‌داری کمتر بود. متوسط وزن نوزاد متولد شده در گروه اختلال رشد درون رحمی به طور معنی‌داری کمتر بود. در سایر موارد تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشت. منحنی ROC در تعیین نقطه برش مناسب PAPP-A سرمی در تمایز موارد اختلال رشد درون رحمی و سالم در نمودار ۱ نشان داده شده است. بر این اساس بهترین نقطه برش ≤ (MoM) ۰/۷۹ PAPP-A با حساسیت و ویژگی به ترتیب ۵۱ و ۵۴ درصد محاسبه شد. زایمان در ۱۰۴ مورد (۷/۲%) وجود داشت. متغیرهای مطالعه شده در دو گروه با و بدون زایمان زودرس در جدول ۲ خلاصه و مقایسه شده‌اند. بر این اساس میانه وزن در گروه با زایمان زودرس به طور معنی‌داری کمتر بود. درصد موارد با تحصیلات مادر زیر دیپلم در گروه زایمان زودرس به طور معنی‌داری بیشتر بود. درصد موارد با زایمان اختلال رشد درون رحمی در گروه با زایمان زودرس به طور معنی‌داری بیشتر بود. میانه سطح سرمی PAPP-A در گروه با زایمان زودرس به طور معنی‌داری کمتر بود. متوسط وزن نوزاد متولد شده در گروه با زایمان زودرس به طور معنی‌داری کمتر بود. در سایر موارد تفاوت معنی‌دار آماری وجود نداشت. منحنی ROC در تعیین نقطه برش مناسب PAPP-A سرمی در تمایز موارد زایمان زودرس و سالم در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است. بر این اساس بهترین نقطه برش ≤ (MoM) ۱/۸۵ PAPP-A با حساسیت و ویژگی به ترتیب ۵۸ و ۵۷ درصد محاسبه شد.

جدول شماره (۱): متغیرهای بررسی شده در دو گروه با و بدون IUGR

متغیر		IUGR-	IUGR+	p
سن (سال)		۲۶/۲±۴/۷ (۲۶) [۱۷-۳۴]	۲۶/۱±۵/۱ (۲۵) [۱۷-۳۴]	۰/۹۳۳
وزن (کیلوگرم)		۶۵/۷±۹/۲(۶۵) [۴۹-۸۷]	۶۲/۳±۶/۵ (۶۳) [۴۹-۷۵]	*۰/۰۸۵
قد (سانتی متر)		۱۵۸/۷±۵/۹ (۱۵۸) [۱۴۹-۱۷۰]	۱۵۷/۵±۷/۵ (۱۵۶) [۱۴۹-۱۷۶]	۰/۱۲۵
پاریته		۱/۳±۱/۳(۱) [۰-۶]	۱±۱ (۱) [۰-۴]	۰/۰۸۳
گراویدیته		۱/۲±۱/۱ (۱) [۰-۵]	۱/۲±۰/۸ (۱) [۰-۳]	۰/۸۵۶
تحصیلات	زیردیپلم	۴۸۸ (۳۵/۴)	۱۶ (۲۵/۴)	۰/۱۷۴
	دیپلم	۷۵۹ (۵۵/۱)	۳۸ (۶۰/۳)	
	دانشگاه	۱۳۰ (۹/۴)	۹ (۱۴/۳)	
سابقه قبلی	دیابت قندی	۲۰ (۱/۵)	۰ (۰)	۰/۶۱۶
	فشار خون بالا	۷۸ (۵/۷)	۴ (۶/۳)	۰/۶۱۹
	سقط	۱۳۰ (۹/۴)	۸ (۱۲/۷)	۰/۳۹۰
	پره اکلامپسی	۱۵ (۱/۱)	۰ (۰)	۰/۵۰۹
	آنومالی جنینی	۱۶ (۱/۲)	۰ (۰)	۰/۴۸۷
	IUGR	۶۳ (۴/۶)	۴ (۶/۳)	۰/۳۳۶
تولد پره‌ترم		۹۱ (۶/۶)	۱۳ (۲۰/۶)	<۰/۰۰۱
β-HCG آزاد (MoM)		۲/۶±۲/۸ (۱) [۰/۱-۱۰/۸]	۱/۸±۱/۷ (۰/۹) [۰/۳-۵/۶]	*۰/۵۸۷
PAPP-A (MoM)		۲/۵±۲/۷ (۰/۹) [۰/۱-۸/۹]	۱/۴±۱/۲ (۰/۷) [۰/۱-۳/۹]	*۰/۰۴۴
وزن نوزاد (گرم)		۳۲۹۱/۳±۵۵۰/۴ (۳۳۴۵) [۴۳۰۰-۲۸۲۱/۴]	۱۸۲۱/۴±۴۸۵ (۱۸۸۰) [۱۲۴۰-۲۱۵۴]	<۰/۰۰۱
زمان اندازه گیری (هفته)		۱۲±۱/۳ (۱۲) [۱۰-۱۴]	۱۲/۲±۱/۳ (۱۲) [۱۰-۱۴]	-

اطلاعات به صورت فراوانی (درصد) یا (میانه) انحراف معیار±میانگین [دامنه] نشان داده شده‌اند.

* تست غیرپارامتری

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

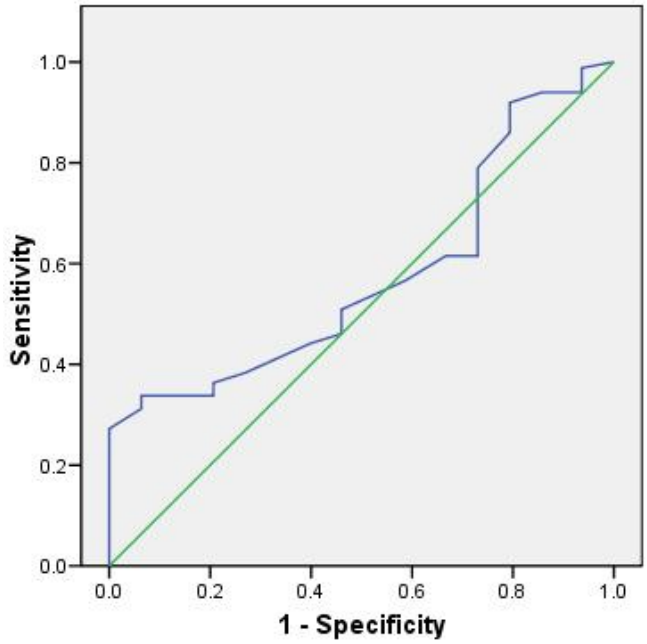
جدول شماره (۲): متغیرهای بررسی شده در دو گروه با و بدون زایمان پره‌ترم

متغیر		پره‌ترم-	پره‌ترم+	p
سن (سال)		۲۶/۲±۴/۸ (۲۶) [۱۷-۳۴]	۲۶/۳ ±۴ (۲۶) [۱۷-۳۴]	*۰/۶۵۴
وزن (کیلوگرم)		۶۵/۳±۹/۱ (۶۵) [۴۹-۸۷]	۶۹±۹/۳ (۶۹) [۴۹-۸۷]	*<۰/۰۰۱
قد (سانتی متر)		۱۵۸/۶±۶ (۱۵۸) [۱۴۹-۱۷۶]	۱۵۹±۶/۱ (۱۵۸/۵) [۱۴۹-۱۷۰]	۰/۶۰۵
پاریته		۱/۲±۱/۳ (۱) [۰-۶]	۱/۳±۱/۳ (۱) [۰-۵]	۰/۵۷۶
گراویدیته		۱/۲±۱/۱ (۱) [۰-۵]	۱/۳±۱ (۱) [۰-۳]	۰/۳۹۴
تحصیلات	زیردیپلم	۴۵۶ (۳۴/۳)	۴۸ (۴۶/۲)	۰/۰۲۰
	دیپلم	۷۵۳ (۵۶/۴)	۴۴ (۴۲/۳)	
	دانشگاه	۱۲۷ (۹/۵)	۱۲ (۱۱/۵)	
سابقه قبلی	دیابت قندی	۲۰ (۱/۵)	۰ (۰)	۰/۳۰۸
	فشار خون بالا	۷۸ (۵/۸)	۴ (۳/۸)	۰/۴۰۵
	سقط	۱۳۰ (۹/۷)	۸ (۷/۷)	۰/۴۹۶
	پره اکلامپسی	۱۵ (۱/۱)	۰ (۰)	۰/۳۲۳
	آنومالی جنینی	۱۶ (۱/۲)	۰ (۰)	۰/۲۹۹
	IUGR	۶۳ (۴/۷)	۴ (۳/۸)	۰/۴۶۰
تولد نوزاد IUGR		۵۰ (۳/۷)	۱۳ (۱۲/۵)	<۰/۰۰۱
β-HCG آزاد (MoM)		۲/۶±۲/۸ (۰/۹) [۰/۱-۱۰/۸]	۲/۳±۲/۳(۰/۹) [۰/۳±۸/۸]	۰/۲۳۶
PAPP-A (MoM)		۲/۴±۲/۶ (۰/۷) [۰/۱-۸/۹]	۲/۸±۲/۳ (۲/۴) [۰/۱-۸/۹]	*۰/۰۴۴
وزن نوزاد (گرم)		۳۲۸۰/۵±۵۵۷/۹ (۳۳۴۵) [۱۶۷۸-۴۳۰۰]	۲۱۴۴/۷±۵۱۶/۶ (۳۱۶۰) [۱۲۴۰-۲۴۵۰]	*۰/۰۰۷
زمان اندازه گیری (هفته)		۱۲/۱±۱/۳ (۱۲) [۱۰-۱۴]	۱۲±۱/۳ (۱۲) [۱۰-۱۴]	-

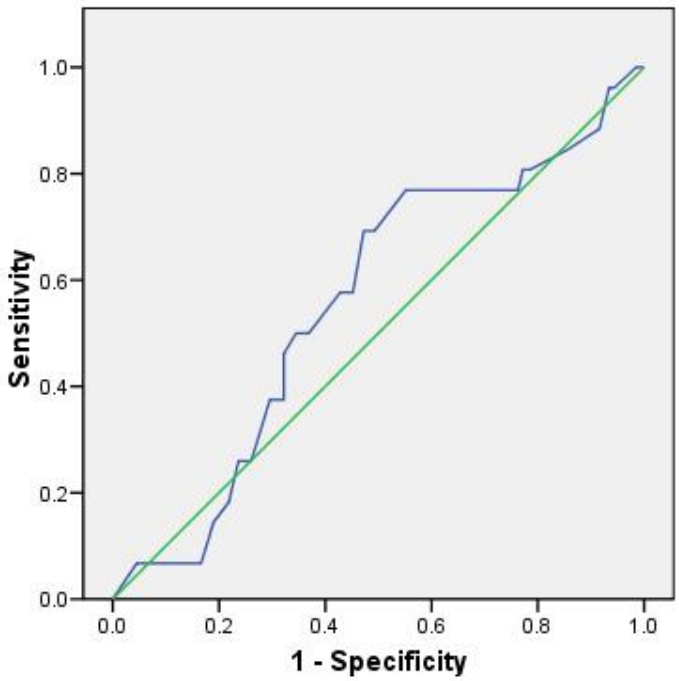
اطلاعات به صورت فراوانی (درصد) یا (میانه) انحراف معیار±میانگین [دامنه] نشان داده شده‌اند.

* تست غیرپارامتری

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]



نمودار شماره (۱): منحنی ROC در تعیین نقطه برش مناسب PAPP-A سرمی در تمایز موارد IUGR و سالم



نمودار شماره (۲): منحنی ROC در تعیین نقطه برش مناسب PAPP-A سرمی در تمایز موارد زایمان پره‌ترم و سالم

بحث

در مطالعه فعلی متوسط سطح سرمی β-HCG آزاد در سه ماه اول حاملگی در زنان بررسی شده ۲/۷±۲/۶ با میانه ۰/۹ MoM و متوسط سطح سرمی PAPP-A در سه ماه اول ۲/۶±۲/۴ با میانه ۰/۹ MoM بود. در مطالعه Morssink و همکاران ۸۰۰ مورد بارداری تک قلو بررسی گردید. میانه سطح سرمی β-HCG آزاد و PAPP-A طی سه ماهه اول بارداری به ترتیب ۱ و ۰/۹

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

MoM گزارش گردید (۸). در مطالعه Spencer و همکاران ۴۳۹۰ مورد حاملگی تک قلو ارزیابی و میانه سطح سرمی β-HCG آزاد و PAPP-A طی سه ماهه اول بارداری در هردو مورد ۱ MoM گزارش شد (۹). در بررسی Ardawi و همکاران بر روی ۱۶۱۶ حاملگی تک قلو میانه سطح سرمی β-HCG آزاد و PAPP-A طی سه ماهه اول به ترتیب ۱/۰۳ و ۱/۰۱ MoM گزارش گردید (۱۰). همان‌گونه که ملاحظه می‌گردد نتایج مطالعات اشاره شده و نتیجه حاصل از بررسی فعلی تقریباً مشابه می‌باشند. عوامل مختلفی ممکن است در این زمینه تأثیرگذار باشند که از آن جمله می‌توان به حجم نمونه مورد بررسی، نحوه و دقت اندازه گیری هورمون‌های جفتی، درصد حاملگی‌های دچار مشکل، سن بارداری، جنسیت جنین، وضعیت مصرف سیگار توسط مادر و نژاد اشاره نمود (۱۰،۱۱). در مطالعه فعلی میانه سطح سرمی β-HCG آزاد و PAPP-A در سه ماه اول بارداری در گروه مبتلا به IUGR کمتر از گروه بدون اختلال رشد درون رحمی بود، ولی تنها تفاوت PAPP-A از نظر آماری معنی‌دار گردید. مشابه همین نتایج در دو گروه با و بدون زایمان زودرس نیز مشاهده گردید. در زمینه ارتباط سطح سرمی β-HCG آزاد و PAPP-A در سه ماه اول بارداری با سرانجام بارداری و مشکلات همراه با آن نتایج مطالعات مختلف متغیر بوده‌اند. Yaronو همکاران سطح سرمی β-HCG آزاد و PAPP-A در سه ماه اول بارداری را در ۱۶۲۲ حاملگی تک قلو اندازه گیری کرده و نشان دادند که ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی PAPP-A در سه ماه اول بارداری با محدودیت رشد داخل رحمی وجود دارد. در این بررسی با کمک منحنی ROC امکان تعیین نقطه برش مناسب مقدور نگردید، ولی نشان داده شد که درصد موارد دچار محدودیت رشد داخل رحمی در موارد با PAPP-A کمتر از ۰/۵ MoM به طور معنی‌دار و قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد (۱۲). ما در این مطالعه توانستیم نقطه برش مناسب سطح سرمی PAPP-A را در تمایز موارد محدودیت رشد داخل رحمی و زودرس از بارداری‌های طبیعی تعیین نمایم (به ترتیب ۰/۹۷ و ۱/۸۵ MoM). با این وجود حساسیت و ویژگی بدست آمده در هر دو مورد در حد متوسط به پایینی بود. این یافته هم‌راستا با گزارش مطالعه فوق می‌باشد. به عبارت دیگر هرچند کاهش سطح سرمی PAPP-A طی سه ماهه اول می‌تواند پیش بینی کننده محدودیت رشد داخل رحمی و زایمان زودرس باشد، ولی بدلیل توزیع غیریکنواخت نمی‌توان به طور دقیق یک آستانه مشخص در این زمینه تعیین نمود. شاید انجام مطالعات آتی با حجم نمونه بالاتر در این زمینه کمک کننده باشد (رجوع به پیشنهادات).Spencer و همکاران نیز در مطالعه خود بر روی ۴۳۹۰ حاملگی تک قلو که در ۱۷۲ مورد به محدودیت رشد داخل رحمی یا زایمان زودرس منجر شده بود، نشان دادند که میانه سطح سرمی PAPP-A در هر دو گروه محدودیت رشد داخل رحمی یا زایمان زودرس به طور معنی‌داری کمتر از گروه سالم است؛ در حالی که از نظر سطح سرمی β-HCG آزاد تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (۹). نتایج این مطالعه نیز تایید کننده یافته‌های مطالعه ما می‌باشند.Smith و همکاران در مطالعه خود بر روی ۸۸۳۹ بارداری نشان دادند که ارتباط مستقیمی با سطح سرمی پایین PAPP-A طی سه ماهه اول و بروز و محدودیت رشد داخل رحمی و زایمان زودرس وجود دارد؛ در حالی که چنین ارتباطی با سطح سرمی β-HCG آزاد طی این زمان مشاهده نشد (۷). یافته‌های مطالعه فوق نیز تایید کننده نتایج حاصل از مطالعه ما می‌باشند.Ong و همکاران در مطالعه‌ای بر روی ۲۵۹۷ حاملگی نشان دادند که سطح سرمی پایین PAPP-A طی سه ماهه اول با کوچک برای سن حاملگی (SGA) و پره اکلامپسی ارتباط دارد (۶). در بررسی Johanson و همکاران بر روی ۶۰ حاملگی نیز نتیجه مشابهی در زمینه زایمان زودرس گزارش شده است (۱۳). عدم ارتباط بین سطح سرمی β-HCG آزاد با عوارض مرتبط با بارداری از جمله محدودیت رشد داخل رحمی یا زایمان زودرس در مطالعات دیگر توسط Sebire و Yaron نیز مورد تاکید قرار گرفته است (۱۴،۱۵). با این وجود، همان گونه که پیش‌تر اشاره شد، نتایج تمامی مطالعات در این زمینه هم‌راستا نمی‌باشند. در بررسی Morssink و همکاران سطح سرمی این دو هورمون در ۷۳ مورد زایمان کوچک برای سن حاملگی (SGA) در برابر ۲۹۲ زایمان طبیعی و ۸۷ زایمان زودرس در برابر ۳۴۹ زایمان طبیعی اندازه گیری و مقایسه گردید. بر این اساس میانه سطح سرمی β-HCG آزاد و PAPP-A در سه ماه اول بارداری در گروه کوچک برای سن حاملگی (به ترتیب ۰/۹۵ در برابر ۱/۰۱ MoM و ۰/۸۳ در برابر ۰/۹۸ MoM) و زودرس(به ترتیب ۰/۹۲ در برابر ۰/۹۹ MoM و ۰/۹۸ در برابر ۰/۹۹ MoM) کمتر از هر دو گروه شاهد بود؛ با این وجود، ارتباط معنی‌دار آماری بین سطح این دو هورمون و تولد نوزادان پره‌ترم یا وضعیت محدودیت رشد داخل رحمی مشاهده نشد (۸). نتایج مطالعه ما تنها در بخشی هم‌راستا با نتایج مطالعه فوق است.Krantz و همکاران در یک مطالعه گذشته نگر بر روی ۸۰۱۲ حاملگی نتیجه گیری کردند که بین سطح سرمی β-HCG آزاد و PAPP-A در سه ماه اول بارداری با ایجاد اختلال رشد درون رحمی و سایر اختلالات حاملگی در زنان باردار ارتباطی وجود دارد و سطح این هورمون‌ها می‌توانند یک شاخص پیشگویی کننده مناسب برای اختلال رشد رحمی و برخی دیگر از اختلالات حاملگی به کار روند (۱۶). همان گونه که ملاحظه می‌گردد نتایج مطالعه فوق تنها تا قسمتی تایید کننده یافته‌های بررسی فعلی

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

است. با این وجود، عدم کنترل مناسب دو گروه در مطالعه Morssink و همکاران و گذشته نگر بودن بررسی Krantz و همکاران محدودیت‌های عمده هستند که نتیجه گیری قطعی را دشوار می‌سازند. با وجود اینکه هر دو هورمون β-HCG آزاد و PAPP-A توسط تروفوبلاست ها ترشح می‌گردند، ولی تفاوت ارتباط این دو با مشکلات مرتبط با حاملگی می‌تواند نشان دهنده مکانیسم‌های فیزیوپاتولوژیک متفاوت تروفوبلاست ها طی سه ماهه اول بارداری باشد (۷). به نظر می‌رسد نقش PAPP-A در این زمینه به واسطه تأثیر آن بر IGF باشد؛ چراکه PAPP-A پروتئاز پروتئین متصل شونده به IGF بوده و IGF خود یکی از فاکتورهای مهم در رشد جنین محسوب می‌گردد (۱۷). به نظر می‌رسد جهت شناخت مکانیسم‌های دقیق در این زمینه نیازمند انجام مطالعات بیشتری هستیم.

نتیجه گیری و پیشنهادات

براساس نتایج مطالعه فعلی، کاهش سطح سرمی PAPP-A و نه β-HCG آزاد طی سه ماهه اول بارداری با اختلال رشد درون رحمی و زایمان زودرس همراه است. بنابراین از این نشانگر می‌توان جهت پیش بینی زودرس حاملگی‌های پرخطر استفاده نمود. با این وجود جهت تعیین نقاط برش مناسب نیازمند انجام مطالعات بعدی با حجم نمونه بالاتر هستیم.

References:

1. Wu G, Bazer FW, Wallace JM. Intrauterine growth retardation: Implications for the animal sciences. J Anim Sci 2006; 84(6): 2316-37.
2. Osrin D, Costello A. What can be done about intrauterine growth retardation? Seminars in Neonatology 1999; 4: 173-81.
3. Akbarzade P. Obstetrics. Tehran: Golban publications; 2007. (Persian).
4. Cowans NJ, 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): 264-71.
5. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein- A. Ultrasound Obstet Gynecol 1999; 13(1): 231-7.
6. Ong CYT, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. Br J Obstet Gynaecol 2000; 107(5): 1265-70.
7. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(3): 1762-7.
8. Morssink LP, Kornman LH, Hallahan TW, Kloosterman MD, Beekhuis JR, de Wolf BT, et al. Maternal serum levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy are not associated with subsequent fetal growth retardation or preterm delivery. Prenat Diagn 1998; 18(2): 147-52.
9. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. Prenat Diagn 2005; 25(10): 949-53.
10. Ardawi MS, Nasrat HA, Rouzi AA, Qari MH, Al-Qahtani MH, Abuzenadah AM. Maternal serum free-beta-chorionic gonadotrophin, pregnancy-associated plasma protein-A and fetal nuchal translucency thickness at 10-13(+6) weeks in relation to co-variables in pregnant Saudi women. Prenat Diagn 2007; 27(4): 303-11.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]

11. Cole LA Multiple hCG-related molecules. In: Grudzinskas JG, Chard, T, Chapman M, Cuckle H. Screening for Down's Syndrome, 2nd Ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1994. P.119-40.
12. 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); 778-82.
13. Johnson MR, Riddle AF, Grudzinskas JG, Sharma V, Collins WP, Nicolaides KH. Reduced circulating placental protein concentrations during the first trimester are associated with preterm labour and low birth weight. Hum Reprod 1993; 8:1942-47.
14. Sebire NJ, Roberts L, Noble P, Wallace E, Nicolaides KH. Raised maternal serum inhibin A concentration at 10 to 14 weeks of gestation is associated with pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 2000; 107: 795-7.
15. Yaron Y, Oschshorn Y, Heifetz S, Lehavi O, Sapir Y, Orr-Urtreger A. First trimester maternal serum free human chorionic gonadotropin as a predictor of adverse pregnancy outcome. Fetal Diagn Ther 2002; 17: 352-6.
16. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL. 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 Obstetr Gynecol 2004; 191: 1452-8.
17. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 3149-53.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-10-12]