

## بررسی ارتباط طول سری دمی جنین و پروتئین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی اندازه‌گیری شده در سه‌ماهه اول حاملگی با وزن تولد جنین

### چکیده

نسرین نیرومند<sup>۱</sup>  
فرشته غریب‌پور<sup>۱\*</sup>  
نسرین مقدمی<sup>۱</sup>  
فرحناز سادات احمدی<sup>۱</sup>  
بتول قربانی یکتا<sup>۲</sup>

۱- گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۱۱/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۱/۱۷

**زمینه و هدف:** مطالعات اخیر پیشنهاد می‌کنند که شاخص‌هایی که رشد جنین را مختل می‌کنند، ممکن است در سه‌ماهه اول حاملگی وجود داشته باشند. هدف این مطالعه بررسی ارتباط بین طول نشسته جنین (Crown-Rump Length, CRL) و Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) اندازه‌گیری شده در سه‌ماهه اول حاملگی با وزن هنگام تولد جنین بود.

**روش بررسی:** این مطالعه به صورت کوهورت آینده‌نگر و بر روی ۱۲۰ نفر از زنان باردار در سه‌ماهه اول حاملگی مراجعه‌کننده به بیمارستان زنان میرزا کوچک‌خان انجام شد. اطلاعاتی از قبیل سن حاملگی براساس طول نشسته جنین، تاریخ آخرین پرئود (Last Menstrual Period, LMP)، وزن نوزاد و PAPP-A در فرم پرسش‌نامه ثبت شد.

**یافته‌ها:** یافته‌های ما نشان داد که CRL Z-score و  $\log_{10}$  (MOM PAPP-A) ارتباط مثبتی با وزن هنگام تولد جنین دارند. میانگین CRL Z-score در جنین به‌طور معنی‌داری در Low Birth Weight (LBW) کم‌تر بود ( $4/9 \pm 0/9$ ) در برابر  $1/04 \pm 0/01$  و  $0/3 \pm 0/01$  (P<0/001). میانگین PAPP-A در LBW  $1/04 \pm 0/07$  (MOM) بود (P=0/011). میانگین PAPP-A در سرم مادران به‌طور معنی‌داری در نوزادان با وزن کم نسبت به سن حاملگی Small for Gestational Age (SGA) کم‌تر بود ( $0/5 \pm 0/2$  در برابر  $1/1 \pm 0/7$ ) (P<0/001).

**نتیجه‌گیری:** می‌توان با داشتن شاخص CRL و PAPP-A و محاسبه MOM و Z score CRL برای هر بیمار و با مدنظر گرفتن سایر موارد تاثیر ریسک پایه را به‌دست آورد و در نهایت با استفاده از بررسی‌های دقیق‌تر بتوان LBW و SGA در سه‌ماهه اول بارداری را پیش‌بینی نمود. بنابراین براساس نتایج به‌دست‌آمده PAPP-A، CRL اندازه‌گیری شده در تریمستر اول حاملگی از فاکتورهای مهم پیش‌بینی‌کننده وزن هنگام تولد جنین بودند و ارتباط قوی با LBW داشتند ولی قدرت پیشگویی آن‌ها در حدی نیست که بتوان آن‌ها را به‌تنهایی جهت غربالگری LBW استفاده کرد.

**کلمات کلیدی:** طول سری دمی جنین، پروتئین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی، وزن کم هنگام تولد، کوچک نسبت به سن حاملگی.

\* نویسنده مسئول: تهران، خیابان استاد نجات‌اللہی شمالی، بیمارستان زنان  
تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۰۰۰۰۲  
E-mail: fgharibpoor@yahoo.com

### مقدمه

افزایش می‌یابد. Barker این فرضیه را مطرح کرده است که مرگ‌ومیر و بیماری‌های دوران بزرگسالی با سلامت جنین و نوزاد ارتباط دارد.<sup>۱</sup> اگرچه رشد جنین به‌طور عمده یک پدیده مربوط به نیمه دوم بارداری است، مطالعات اخیر پیشنهاد می‌کنند که شاخص‌هایی که رشد جنین را مختل می‌کنند، ممکن است در سه‌ماهه اول حاملگی

محدودیت رشد جنین با بیماری‌زایی (موربیدیتی) و مرگ‌ومیر پره‌ناتال چشمگیری همراه است. در نوزادان مبتلا به محدودیت رشد، در مقایسه با نوزادان طبیعی، میزان مرگ‌ومیر یک‌ساله دوره نوزادی

باشد، ممکن است به این علت باشد که محیط نامساعد رحمی در سه‌ماهه اول، رشد جنین را در باقی‌مانده حاملگی محدود می‌کند. بنابراین محدودیت رشد در سه‌ماهه اول، ممکن است ثانویه به اختلال رشد باشد که سبب انتقال نامناسب مواد غذایی به جنین در سراسر حاملگی می‌شود. هم‌چنین به نظر می‌رسد که بعضی از جنین‌ها به‌طور فیزیولوژیک در سراسر حاملگی کوچک باشند.<sup>۱۶</sup> جنین‌های با CRL کم‌تر از حد انتظار ممکن است در مراحل ابتدایی‌تر رشد باشند. به‌عنوان مثال اگر لانه‌گزینی و تکامل اولیه جنینی، برای زمان حاملگی تاخیر داشته باشد، CRL جنین ممکن است کم‌تر از حد انتظار باشد. بنابراین زمانی که CRL کم‌تر از حد انتظار است، به‌خصوص در مورد اختلال رشد جنین باید مادر تحت نظارت دقیق قرار گیرد.<sup>۱۴</sup> بعضی مطالعات نشان دادند که ارتباط قوی و معنی‌داری از نظر آماری بین پایین‌بودن CRL در سه‌ماهه اول حاملگی، وزن زمان تولد جنین و ریسک تولد جنین SGA وجود دارد.<sup>۱۵</sup>

این یافته‌ها نشان می‌دهند که مدت حاملگی و عوارض انتهایی حاملگی ممکن است در نتیجه شرایطی در مراحل خیلی ابتدایی حاملگی باشند و نیز اهمیت مطالعه جزئیات دوره قبل از حاملگی و سه‌ماهه اول حاملگی را نشان می‌دهند تا فاکتورهایی که ریسک نتایج بد حاملگی را تحت‌تأثیر قرار می‌دهند را ارزیابی کرده و در تکامل تست‌های پیش‌بینی‌کننده بکوشیم.<sup>۱۶</sup> هدف این مطالعه بررسی ارتباط بین CRL و PAPP-A اندازه‌گیری‌شده در سه‌ماهه اول حاملگی با وزن هنگام تولد جنین بود تا با نتایج حاصل از آن بتوان مشاوره بهتری به خانم‌های باردار ارائه نمود.

## روش بررسی

این مطالعه به‌صورت کوهورت آینده‌گر و بر روی ۱۲۰ نفر از زنان باردار در سه‌ماهه اول حاملگی مراجعه‌کننده به بیمارستان زنان میرزا کوچک‌خان از بهمن ۱۳۹۰ لغایت بهمن ۱۳۹۱ انجام شد. در ابتدا شرایط مطالعه به‌طور کامل برای تمامی بیماران توضیح داده و از آن‌ها رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل پرنمودن فرم رضایت آگاهانه شرکت در طرح تحقیقاتی و حاملگی در سه‌ماهه اول بارداری بود. همه بیماران حاملگی زنده تک‌قلویی و سیکل‌های پرئود منظم داشته و تاریخ آخرین پرئود آن‌ها مشخص

وجود داشته باشند.<sup>۲۳</sup> محدودیت رشد جنین به‌طور شایع از نارسایی جفت به‌علت اختلال پرپیوژن بخش مادری، تخریب جفت عملکردی و یا هر دو ناشی می‌شود.<sup>۱</sup> عملکرد جفت در ابتدای حاملگی که توسط پروتئین‌های مشتق‌شده از جفت در سرم مادر اندازه‌گرفته می‌شود، با ریسک Low Birth Weight (LBW) ارتباط دارد.<sup>۴</sup> مطالعات اخیر نشان داده‌اند که سطوح پایین Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) که در سه‌ماهه اول حاملگی جهت غربال‌گری سندرم داون و ناهنجاری‌های کروموزومی استفاده می‌شود، با افزایش بروز LBW یا نوزادان با وزن کم نسبت به سن حاملگی با Small for Gestational Age (SGA) در ارتباط است.<sup>۵</sup>

این مطالعات پیشنهاد می‌کنند که PAPP-A نه‌تنها یک مارکر در ارتباط با وزن تولد جنین است، بلکه هم‌چنین یک نقش اتیولوژیک در رشد جنین و تنظیم زیست‌پذیری Insulin like Growth Factor (IGF) دارد.<sup>۷</sup> PAPP-A به‌عنوان پروتئاز Insulin like Growth Factor Binding Protein (IGFBP) شناخته می‌شود.<sup>۸</sup> IGF-1 به IGF-11 متصل می‌شود و واکنش آن‌ها با رسپتورهای سطح سلول را مهار می‌کند. بنابراین انتظار می‌رود سطوح پایین PAPP-A با افزایش سطح IGFBP و در نتیجه کاهش فعالیت IGF و در نهایت کاهش رشد همراه باشد و بالعکس.<sup>۹،۱۰</sup> پی‌گیری رشد و سن جنین امری حیاتی است. اندازه‌گیری طول نشسته جنین (Crown-Rump Length, CRL) اولین و یکی از دقیق‌ترین اندازه‌گیری‌های سونوگرافی برای تخمین سن جنین است که به‌طور معمول بین ۱۲-۵ هفته‌گی کاربرد دارد. حدود اشتباه با این روش سه‌روز است.

واریانس طبیعی از هر پارامتر بیولوژیک با پیشرفت سن بارداری افزایش می‌یابد. CRL در سه‌ماهه اول دقیق‌ترین سنجنش در تعیین سن بارداری است و میانگین سن محاسبه‌شده با BPD و HC و FL از ۱۶ تا ۲۶ هفته‌گی با حدود یک‌هفته و از ۲۶ هفته تا ترم با حدود ۳-۲ انحراف‌معیار همراه است.

CRL اندازه‌گیری‌شده در سه‌ماهه اول نیز با سطوح PAPP-A سرم مادر و وزن تولد جنین در ارتباط است.<sup>۱۱،۱۲</sup> مطالعات نشان داده‌اند که جنین‌هایی که در سه‌ماهه اول حاملگی کوچک‌تر از حد انتظار هستند، در افزایش ریسک LBW قرار دارند. این نشانه آن است که اختلال رشد جنین از ابتدای حاملگی آغاز می‌شود.<sup>۱۳-۱۵</sup> اگر یک رابطه سببی بین محدودیت رشد سه‌ماهه اول و LBW وجود داشته

کمتر از حد انتظار زمانی است که تفاوت بین GA براساس CRL با LMP بین (۲- تا ۶-) روز باشد و CRL بیش‌تر از حد انتظار زمانی است که GA براساس CRL (۲+ تا ۶+) روز بیش‌تر از GA براساس LMP باشد. اطلاعات به‌دست‌آمده در نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۸ وارد شدند. آزمون‌های آماری استفاده‌شده شامل Descriptive statistics،  $\chi^2$ ، t-test بودند.  $P < 0.05$  ارزشمند در نظر گرفته شد.

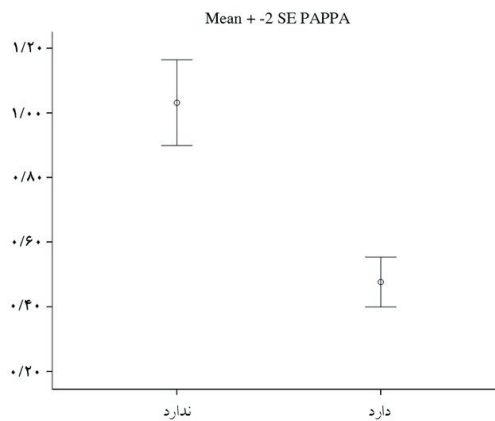
## یافته‌ها

در مجموع از ۱۲۰ زن حامله مورد بررسی قرارگرفته، تعداد هشت مورد (۶/۷٪) دارای نوزاد با وزن کم‌تر از ۲۵۰۰ گرم بودند. نوزادان ۵۳ دختر (۴۴/۲٪) و ۶۷ پسر (۵۵/۸٪) بودند. اندازه‌گیری PAPP-A در ۱۱ بیمار (۹/۲٪) کم‌تر از MOM ۰/۴ بود. میانگین CRL (CRL Z-score) در جنین (۲/۹±۳/۱-) و با دامنه (۶ تا -۵) بود. میانگین PAPP-A در سرم مادر ۰/۹۹±۰/۶۹ با دامنه (۵/۰۹-۰/۲۴) MOM بود. میانگین وزن نوزادان ۳۳۸۱/۲±۵۷۰/۴ گرم با دامنه (۳۶-۴۱) (۱۷۰۰-۴۴۵۰) بود. میانگین GA ۳۸/۷±۰/۳ هفته با دامنه (۳۶-۴۱) هفته بود. میانگین سن مادران در حاملگی ۲۹/۳۵±۴/۴۲ با دامنه (۳۸-۲۰) سال بود. میانگین پاریتی مادران ۱/۵±۰/۶ با دامنه (۴-۱) بود. یافته‌های ما نشان داد که میانگین CRL Z-score در جنین به‌طور معنی‌داری در LBW کم‌تر بود (۴/۹±۰/۹) (در برابر ۳/۱±۰) ( $P < 0.001$ ). میانگین PAPP-A در LBW، MOM ۰/۴±۰/۱۱ و در نوزادان بدون LBW، MOM ۱/۰۴±۰/۷ بود ( $P = 0.011$ ). همچنین میانگین PAPP-A در سرم مادران به‌طور معنی‌داری در SGa کم‌تر بود (۰/۵±۰/۲) (در برابر ۱/۱±۰/۷) ( $P < 0.001$ ). بررسی آماری یافته‌ها نشان داد که فراوانی MOM  $PAPP-A < 0.4$  در مادران قدکوتاه‌تر به‌طور معنی‌داری شایع‌تر بود. میانگین قد در افراد با MOM  $PAPP-A < 0.4$ ،  $157/1 \pm 3/4$  cm و در افراد با  $PAPP-A \geq 0.4$ ،  $161/06 \pm 5/8$  cm بود ( $P = 0.03$ ).  $PAPP-A < 0.4$  از ۱۱ بیمار واجدین شرایط دو بیمار (۱۸/۲٪) LBW بودند و ۹ بیمار (۸۱/۸٪) LBW نداشتند.  $CRL Z-score < -1$  و  $PAPP-A < 0.4$  به‌طور هم‌زمان از ۱۰ بیمار واجدین شرایط تنها در دو بیمار (۲۵٪) دارای LBW دیده شد.  $CRL Z-score$  در ۵۰ مورد کم‌تر از حد انتظار بود که هشت مورد (۱۶٪) LBW و ۴۲ مورد (۸۴٪) دارای وزن طبیعی بودند.

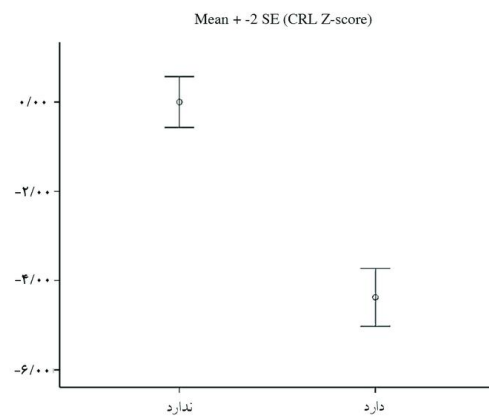
بود. به‌علاوه مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی ظرف سه‌ماه گذشته نداشتند. بیماران با حاملگی چندقلویی، ناهنجاری کروموزومی یا ساختمانی جنین، سابقه ایزو ایمونیزاسیون Rh، سابقه دیابت، فشارخون، سایر بیماری‌های سیستمیک قبل از بارداری، ابتلا به عوارض بارداری شامل پره‌اکلامپسی، دیابت بارداری، دکولمان، پلاستا پره‌ویا، فشار خون ناشی از حاملگی، سابقه سیگار کشیدن، سابقه مصرف الکل، سابقه مصرف داروهای خاص توسط مادر و افسردگی مادر طی حاملگی از مطالعه حذف شدند.

تمامی خانم‌های حامله جهت تخمین متغیرها به‌وسیله‌ی سونوگرافی به‌یك رادیولوژی مشخص ارجاع شدند. تمامی سونوگرافی‌ها به‌وسیله‌ی یک سونوگرافیست و با استفاده از دستگاه Hitachi Real-time Virtual Sonography (HI RVS) (Hitachi Aloka Medical, Ltd., Japan) انجام شد. آن‌ها اندازه‌گیری شد. نام مادر، کد آن‌ها و یافته‌ی سونوگرافی در فرم ثبت گردید. بیماران و همکار رادیولوژیست از برآورد وزن نوزاد به‌روش بالینی اطلاعی نداشتند. جهت انجام آزمایش خون بیماران به‌یک آزمایشگاه مشخص ارجاع شدند. جهت غربال‌گری تریزومی ۲۱ بین 11-13W، 6D نمونه‌خون برای اندازه‌گیری PAPP-A و Free B HCG آزاد در آزمایشگاه بررسی شد. PAPP-A براساس Maternal weight adjusted gestation-specific Multiple of the Median (MOM) می‌شد که در محاسبات به  $\log_{10}$  (MOM PAPP-A) تبدیل شد. سپس PAPP-A در فرم پرسش‌نامه ثبت شد. نمونه‌ها تا پس از زایمان پی‌گیری شدند و وزن نوزاد پس از تولد توسط ترازوی دقیق SOEHNLE Digital Personal Scales, Germany و به‌کمک پرستاری که مهارت لازم را داشت به‌طور دقیق، اندازه‌گیری شد (دستگاه ترازو جهت همه‌ی نوزادان یکسان بود). همراه با سن حاملگی زنان، وضعیت پرزانتاسیون و پارگی کیسه‌ی آب در فرم اطلاعاتی ثبت گردید. همکاران اتاق زایمان از برآورد وزن نوزاد به‌روش بالینی و رادیولوژی اطلاعی نداشتند.

براساس تعریف استاندارد CRL نرمال زمانی است که یک‌روز یا کم‌تر با Gestational Age (GA) براساس LMP تفاوت داشته باشد. (۱- تا +۱) زمانی که تفاوت GA براساس CRL با LMP بیش‌تر از شش روز باشد، GA براساس CRL تغییر می‌کند که در این مواقع LMP نادرست است یا Ovulation روز ۱۴ سیکل نبوده است. CRL



نمودار ۲: میانگین PAPP-A اندازه‌گیری‌شده در سه‌ماهه اول حاملگی با وزن کم هنگام تولد جنین



نمودار ۱: میانگین CRL اندازه‌گیری‌شده در سه‌ماهه اول حاملگی با وزن کم هنگام تولد جنین

معنی‌دار بود ( $P < 0.001$ ). مطالعه ما تا جایی که می‌دانیم اولین مطالعه ارزیابی ارتباط بین CRL و PAPP-A اندازه‌گیری‌شده در سه‌ماهه اول حاملگی با وزن هنگام تولد جنین بود. یافته‌های ما نشان داد که میانگین، CRL Z-score در جنین به‌طور معنی‌داری در LBW کم‌تر بود ( $4/9 \pm 0/9$  - در برابر  $3/1 \pm 0$ ) و به‌طور معنی‌داری CRL Z-score در LBW کاهش داشت ( $P < 0.001$ ).

مؤلفین متعددی با استفاده از سن دقیق جنین براساس زمان IVF، اوولاسیون و LMP روش‌های ترانس واژینال را در اندازه‌گیری CRL به‌کار گرفتند و حتی بعضی آن‌را با روش‌هایی ترانس آبدومینال مقایسه نمودند.<sup>۱۷-۱۹</sup> پارامترهای دیگر نظیر قطر و حجم ساک، اندازه کیسه زرده و ضربان قلب جنین نیز با CRL مقایسه شدند.<sup>۲۰،۲۱</sup> اما مطالعات در ارتباط با LBW کم‌تر به چشم می‌خورد. در توافق با نتایج مشاهدات ما، Daouk نشان داد که وزن زمان تولد جنین با CRL اندازه‌گیری‌شده در سه‌ماهه اول حاملگی ارتباط دارد که نشان‌دهنده آن است که الگوی رشد جنین که در ابتدای حاملگی ظاهر می‌شود، در سراسر دوران حاملگی ادامه می‌یابد.<sup>۲۲</sup>

در این مطالعه میانگین PAPP-A در LBW ( $0/4 \pm 0/11$  MOM)، بود، اما در نوزادان بدون LBW ( $1/04 \pm 0/7$  MOM) بود و به‌طور معنی‌داری PAPP-A در LBW کاهش داشت ( $P = 0/011$ ). این قسمت از نتایج هم‌راستا با سایر گزارشات مانند Krantz، Dugoff، Tul و Smith<sup>۲۳-۲۶</sup> بود. PAPP-A از تروفوبلاست مشتق شده است و پروتئاز

ارتباطی بین LBW با جنس جنین و BMI مادر وجود نداشت ( $P > 0/05$ ). از ۵۰ بیمار واجد شرایط، هشت بیمار (۱۰٪) دارای LBW بودند ( $P = 0/001$ ). ارتباطی بین LBW با جنس جنین و BMI مادر وجود نداشت ( $P > 0/05$ ).

ارتباط CRL اندازه‌گیری‌شده در سه‌ماهه اول حاملگی با وزن هنگام تولد جنین معنی‌دار بود (ضریب همبستگی  $0/802$ ، Correlation coefficient spearman's ( $P < 0/0001$ )). حساسیت ۳۵٪، ویژگی ۵۸٪، ارزش اخباری مثبت ۱۶٪ و ارزش اخباری منفی ۹۲٪ ارتباط CRL در سه‌ماهه اول با وزن هنگام تولد را نشان دادند. PAPP-A اندازه‌گیری‌شده در تریمستر اول حاملگی و وزن هنگام تولد جنین همبستگی معنی‌داری داشتند (ضریب همبستگی  $0/642$  و  $P < 0/001$ ، حساسیت ۲۵٪، ویژگی ۹۱٪، ارزش اخباری مثبت ۱۸٪ و ارزش اخباری منفی ۹۴٪ معنی‌دار نشان داد).

## بحث

در این مطالعه، بررسی ارتباط بین CRL و PAPP-A اندازه‌گیری‌شده در سه‌ماهه اول حاملگی با وزن هنگام تولد جنین در خانم‌های مراجعه‌کننده به درمانگاه پره‌ناتال بیمارستان زنان در سال ۹۱-۱۳۹۰ مورد بررسی قرار گرفت. طبق مطالعه‌ی ما، ارتباط CRL و PAPP-A اندازه‌گیری‌شده در سه‌ماهه اول حاملگی با وزن هنگام تولد جنین

LBW در سه ماهه اول و PAPP-A ریسک فاکتورهای مستقل در LBW هستند.<sup>۳۸</sup> در مطالعه Leung در ۲۴۱ جنین ۲/۵٪ از نوزادان SGA هم PAPP-A و هم CRL کم تر از انتظار را نشان دادند در حالی که ۶٪ کمبود PAPP-A به تنهایی و ۷/۹٪ کمی CRL مورد انتظار را داشتند. برخلاف یافته‌های ما، Habayeb در سه ماهه اول بین PAPP-A و رشد جنین ارتباط معنی داری مشاهده نکرد.<sup>۳۹</sup> (Spearman = -۰/۱۱) بیماری‌های همراه، سن مادر، مصرف دارو و مصرف تنباکو همگی برای انطباق و مقایسه مشاهدات ضروری هستند.

امید محققان بر آن است که در آینده‌ای نه چندان دور بتوان LBW را در سه ماهه اول بارداری نیز تشخیص داد. بنابراین براساس نتایج به دست آمده PAPP-A، CRL، اندازه‌گیری شده در تریمستر اول حاملگی از فاکتورهای مهم پیش‌بینی کننده وزن هنگام تولد جنین بودند و ارتباط قوی با LBW داشتند ولی قدرت پیشگویی آن‌ها در حدی نیست که آن‌ها را به تنهایی جهت غربالگری LBW استفاده کرد. می‌توان با داشتن شاخص CRL و PAPP-A و محاسبه MOM و Z score CRL برای هر بیمار و با مدنظر گرفتن سایر موارد تاثیرگذار مانند سن مادر، وزن مادر و سایر متغیرها، ریسک پایه را به دست آورد و در نهایت با استفاده از بررسی‌های دقیق تر بتوان LBW را در سه ماهه اول بارداری تشخیص داد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی ارتباط بین CRL و PAPP-A اندازه‌گیری شده در سه ماهه اول حاملگی با وزن هنگام تولد جنین در خانم‌های مراجعه کننده به درمانگاه پره‌ناتال بیمارستان زنان" در مقطع دکترای تخصصی زنان و زایمان در سال ۹۱-۱۳۹۰ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شد.

اختصاصی برای IGFBP به خصوص IGFBP-4 براساس مطالعات Lawrence و IGFBP-5 براساس گزارشات Laursen می‌باشد.<sup>۲۷،۲۸</sup> براساس مطالعه Clemmons این پروتیین‌ها با IGFI و II باند شده و باعث مهار واکنش‌ها در سطح سلول می‌شوند.<sup>۲۹</sup>

گزارشات Klefflen نشان داد که کمبود PAPP-A باعث کمبود IGF می‌شود که IGFها نقش اصلی تنظیم رشد جنین را بر عهده دارند<sup>۳۰</sup> و کمبود آن‌ها با مشکلاتی در تشکیل جفت و لانه‌گذاری همراه بوده که در نتیجه آن کاهش رشد جنین اتفاق می‌افتد و این مورد در مطالعه ما نیز تأیید شد. براساس گزارشات Smith در حاملگی انسان، سطح PAPP-A در طول سه ماهه اول افزایش پیدا کرده و بر وزن جنین تاثیرگذار است.<sup>۳۱</sup> گزارشات Spencer در سه مقاله مختلف نشان داد که کمبود PAPP-A با SGA و پره‌کلامپسی و زایمان زودرس همراه بود.<sup>۳۲-۳۴</sup>

در این مطالعه ۱۲۰ زن حامله تحت بررسی PAPP-A در سه ماهه اول حاملگی بودند. یافته‌های ما اولین یافته‌های پژوهشی در ارتباط با اثرات PAPP-A بر روی وزن جنین در ایران بود. مطالعات دیگری نیز مانند مطالعات Leung و Prefumo نشان‌دهنده ارتباط PAPP-A و اندازه‌گیری AC جنین (Length of fetal bones and the AC) می‌باشند.<sup>۳۵،۳۶</sup>

با توجه به این که ما CRL را در این مطالعه اندازه گرفتیم اما تأثیر PAPP-A بر استخوان‌ها به‌عنوان یک فرضیه در مشاهدات مان مطرح شد. Conover بیان کرد که این همراهی می‌تواند تأثیرگذاری PAPP-A بر استخوان را نشان دهد که ما نیز در مشاهدات مان این مورد را در ارتباط با اندازه‌گیری CRL تأیید کردیم.<sup>۳۷</sup> یکی دیگر از نکات قوت مطالعه ما اندازه‌گیری GA و CRL هم‌زمان بود. Leung نشان داد که

## References

- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY, editors. Williams Obstetrics. 23<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw Hill; 2010.
- Gluckman PD, Liggins GC. Regulation of fetal growth. In: Bread RW, Nathanielsz PW, editor. Fetal Physiology and Medicine. New York, NY: Dekker; 1992. p. 511-58.
- Smith GC. First trimester origins of fetal growth impairment. *Semin Perinatol* 2004;28(1):41-50.
- Bukowski R, Smith GC, Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Fetal growth in early pregnancy and risk of delivering low birth weight infant: prospective cohort study. *BMJ* 2007;334(7598):836.
- 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1762-7.
- Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nu-

- chal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4):1452-8.
7. Boldt HB, Conover CA. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): a local regulator of IGF bioavailability through cleavage of IGFBPs. *Growth Horm IGF Res* 2007;17(1):10-8.
  8. Mazerbourg S, Callebaut I, Zapf J, Mohan S, Overgaard M, Monget P. Up date on IGFBP-4: regulation of IGFBP-4 levels and functions, in vitro and in vivo. *Growth Horm IGF Res* 2004;14(2):71-84.
  9. Laursen LS, Overgaard MT, Sørensen R, Boldt HB, Sottrup-Jensen L, Giudice LC, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A. *FEBS Lett* 2001;504(1-2):36-40.
  10. Clausson B, Gardosi J, Francis A, Cnattingius S. Perinatal outcome in SGA births defined by customized versus population-based birth-weight standards. *BJOG* 2001;108(8):830-4.
  11. Bischof P, DuBerg S, Herrmann W, Sizonenko PC. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and hCG in early pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88(10):973-5.
  12. Smith GC, Smith MF, McNay MB, Fleming JE. First-trimester growth and the risk of low birth weight. *N Engl J Med* 1998;339(25):1817-22.
  13. Leung TY, Chan LW, Leung TN, Fung TY, Sahota DS, Lau TK. First-trimester maternal serum levels of placental hormones are independent predictors of second-trimester fetal growth parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27(2):156-61.
  14. Gardosi J, Francis A. Early pregnancy predictors of preterm birth: the role of a prolonged menstruation-conception interval. *BJOG* 2000;107(2):228-37.
  15. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996;87(2):163-8.
  16. Klopper A. Fetal monitoring. Biochemical methods. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1987;1(1):1-16.
  17. Brown DL, Emerson DS, Felker RE, Cartier MS, Smith WC. Diagnosis of early embryonic demise by endovaginal sonography. *J Ultrasound Med* 1990;9(11):631-6.
  18. Harada T, Tanikawa M, Nakajima K, Iwamoto K, Mio Y, Terakawa N, et al. Evaluation of measurement of fetal crown-rump length from ultrasonically timed ovulation and fertilization in vitro. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1992;18(3):211-7.
  19. Izquierdo LA, Kushnir O, Smith JF, Gilson GJ, Chatterjee MS, Qualls C, et al. Evaluation of fetal sonographic measurements in the first trimester by transvaginal sonography. *Gynecol Obstet Invest* 1991;32(4):206-9.
  20. Goldstein I, Zimmer EA, Tamir A, Peretz BA, Paldi E. Evaluation of normal gestational sac growth: appearance of embryonic heartbeat and embryo body movements using the transvaginal technique. *Obstet Gynecol* 1991;77(6):885-8.
  21. Crooij MJ, Westhuis M, Schoemaker J, Exalto N. Ultrasonographic measurement of the yolk sac. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89(11):931-4.
  22. El Daouk M, Langer O, Lysikiewicz A. First-trimester crown-rump length as a predictor of fetal LGA and SGA at term. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(2):162-4.
  23. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn* 2003;23(12):990-6.
  24. 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.
  25. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4):1452-8.
  26. Smith GC. First trimester origins of fetal growth impairment. *Semin Perinatol* 2004;28(1):41-50.
  27. Laursen LS, Overgaard MT, Sørensen R, Boldt HB, Sottrup-Jensen L, Giudice LC, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A. *FEBS Lett* 2001;504(1-2):36-40.
  28. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. 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 U S A* 1999;96(6):3149-53.
  29. Clemmons DR, Busby W, Clarke JB, Parker A, Duan C, Nam TJ. Modifications of insulin-like growth factor binding proteins and their role in controlling IGF actions. *Endocr J* 1998;45 Suppl:S1-8.
  30. van Kleffens M, Groffen C, Lindenberg-Kortleve DJ, van Neck JW, González-Parra S, Dits N, et al. The IGF system during fetal-placental development of the mouse. *Mol Cell Endocrinol* 1998;140(1-2):129-35.
  31. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early-pregnancy origins of low birth weight. *Nature* 2002;417(6892):916.
  32. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaidis KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(1):15-9.
  33. Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaidis KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(2):147-52.
  34. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaidis KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008;28(1):7-10.
  35. Leung TY, Chan LW, Leung TN, Fung TY, Sahota DS, Lau TK. First-trimester maternal serum level of pregnancy-associated plasma protein-A is an independent predictor of fetal maxillary bone length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27(1):9-12.
  36. Prefumo F, Canini S, Crovo A, Pastorino D, Venturini PL, De Biasio P. Correlation between first trimester fetal bone length and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A). *Hum Reprod* 2006;21(11):3019-21.
  37. Conover CA, Chen BK, Resch ZT. Regulation of pregnancy-associated plasma protein-A expression in cultured human osteoblasts. *Bone* 2004;34(2):297-302.
  38. Leung TY, Sahota DS, Chan LW, Law LW, Fung TY, Leung TN, et al. Prediction of birth weight by fetal crown-rump length and maternal serum levels of pregnancy-associated plasma protein-A in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(1):10-4.
  39. Habayeb O, Daemen A, Timmerman D, De Moor B, Hackett GA, Bourne T, et al. The relationship between first trimester fetal growth, pregnancy-associated plasma protein A levels and birthweight. *Prenat Diagn* 2010;30(9):873-8.



## The relationship between CRL and PAPP-A measurements in first trimester fetuses with low birth weight

### Abstract

Received: February 06, 2013 Accepted: April 06, 2013

Nasrin Niromand M.D.<sup>1</sup>  
Fereshteh Gharib Pour M.D.<sup>1\*</sup>  
Nasrin Moghadami M.D.<sup>1</sup>  
Farahnaz Sadat Ahmadi M.D.<sup>1</sup>  
Batool Ghorbani Yekta Ph.D.<sup>2</sup>

1- Department of Gynecology,  
School of Medicine, Tehran  
University of Medical Sciences,  
Tehran, Iran.

2- Medical Sciences Research  
Center, Islamic Azad University,  
Tehran Medical Branch, Tehran,  
Iran.

**Background:** Recent studies have suggested that impaired fetal growth are indicators that may be present in the first trimester. The aim of this study was to investigate the relationship between crown-rump length (CRL) and pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) measurements in first trimester for low birth weight (LBW).

**Methods:** This prospective cohort study were on 120 pregnant women in first pregnancy trimester, in Women's Hospital Mirza Kochak Khan in 2011-2012. Gestational age according to crown-rump length and gestational age according to last menstrual period (LMP), neonatal weight, small for gestational age, pregnancy associated plasma protein-A and low birth weight were recorded. Main outcome measures was weight and gestational age at birth. Statistical tests used included descriptive statistics, t-test,  $\chi^2$  and all tests were two-tailed and differences with  $P < 0.05$  were considered to be statistically significant.

**Results:** Our findings showed that a total of 120 cases were included CRL Z-score and log 10 (MOM PAPP-A) were positively correlated with fetal birth weight. The mean Crown-rump length Z-score was significantly can be reduced in LBW in first trimester pregnancy. ( $P < 0.001$ ) Mean PAPP-A in low birth weight was ( $0.4 \pm 0.11$  MOM), but in normal weight infants was ( $1.04 \pm 0.7$  MOM). ( $P = 0.011$ ) also mean PAPP-A in pregnant women with SGA infants is significantly less than other pregnant women ( $0.5 \pm 0.2$  versus  $1.1 \pm 0.7$ ) ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Our data suggest that crown-rump length and maternal levels of PAPP-A measured during the first trimester are independent factors that influence fetal birth weight. But their predictive powers are not sufficiently good for them to be used alone for low birth weight screening.

**Keywords:** Crown-rump length, low birth weight, pregnancy associated plasma protein-A, small for gestational age.

\* Corresponding author: Woman's  
Hospital, North Nejatollahi St., Tehran,  
Iran.  
Tel: +98-21-88900002  
E-mail: fgharibpoor@yahoo.com