

Relationship between Low PAPP-A Levels and Preterm Delivery

Hamide Pakniat¹,
Khadijeh Elmizadeh¹,
Nahid Senobari²

¹ Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

² Medical Student, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

(Received February 4, 2018 Accepted March 13, 2019)

Abstract

Background and purpose: Preterm birth is the one that occurs before 37 weeks of pregnancy. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) is one of the main elements in screening test for Down syndrome, carried out at 11-14 weeks of gestational age. The aim of this study was to determine the relationship between low PAPP-A levels and preterm delivery.

Materials and methods: A descriptive-analytic cohort study was performed in 994 women of singleton pregnancy aged 18-35 years old attending Qazvin Kowsar Hospital before week 14 gestational age in 2016. The first trimester screening test was performed in all participants. Results of the tests, maternal demographic data, and gestational age at the end of pregnancy were recorded. SPSS was used to analyze the data.

Results: Preterm birth happened in 77 (7.74%) cases. The mean PAPP-A level was 1.1 ± 0.69 MOM. PAPP-A level was found to have a significant relationship with preterm delivery ($P < 0.001$). The sensitivity and specificity of PAPP-A levels were 0.674 and 0.675, respectively in predicting preterm delivery. The positive and negative predictive values of the test were 84.92% and 95.88%, respectively.

Conclusion: Lower PAPP-A levels were found to be associated with risk of preterm birth, so, this screening test is helpful in determining the probability of preterm birth.

Keywords: premature birth, Pregnancy-Associated Plasma Protein-A, pregnancy outcomes

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (175): 57-64 (Persian).

* Corresponding Author: Khadijeh Elmizadeh - Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
(E-mail: Parisa_elmizadeh@yahoo.com)

ارتباط بین غلظت پایین سطوح PAPP-A با زایمان زودرس

حمیده پاک نیت¹خدیجه علمی زاده¹ناهد صنوبری²

چکیده

سابقه و هدف: زایمان زودرس زایمانی است که در آن حاملگی کم‌تر از 37 هفته طول بکشد. PAPP-A یکی از ارکان اصلی در تست غربالگری برای سندرم داون می‌باشد که از سن حاملگی 11 تا 14 هفته انجام می‌گیرد. هدف از انجام این مطالعه بررسی ارتباط بین غلظت پایین سطوح PAPP-A با زایمان زودرس می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع توصیفی - تحلیلی و هم‌گروهی بود که بر روی 994 زن باردار تک قلو 18-35 ساله که قبل از هفته 14 به مرکز آموزش درمانی کوثر قزوین ر سال 1395 مراجعه کردند، انجام شد. شرکت کنندگان در سن حاملگی 11 تا 14 هفته جهت انجام تست غربالگری سه ماهه اول به آزمایشگاه مرجع فرستاده شدند. نتایج آزمایشات به همراه اطلاعات دموگرافیک مادر و سن بارداری در زمان ختم بارداری در پرسشنامه ثبت گردید. برای آنالیز داده‌ها از نرم افزار SPSS استفاده گردید.

یافته‌ها: از 994 زن باردار شرکت کننده در مطالعه، 77 مورد (7/74 درصد) زایمان زودرس رخ داد. میانگین سطح PAPP-A در میان مادران باردار $1/10 \pm 0/69$ MoM بود. سطح PAPP-A با بروز زایمان زودرس ارتباط آماری معنی‌داری داشت ($P < 0/001$). اندازه‌گیری سطوح PAPP-A با حساسیت 0/674 و ویژگی 0/675 بروز زایمان زودرس را پیشگویی می‌کند که ارزش اخباری مثبت این آزمون 84/92 درصد و ارزش اخباری منفی آن 95/88 درصد می‌باشد.

استنتاج: نتایج این مطالعه نشان داد سطوح پایین PAPP-A در بروز زایمان زودرس موثر است و اندازه‌گیری PAPP-A به عنوان یک تست غربالگری در تعیین احتمال بروز زایمان زودرس مفید است.

واژه‌های کلیدی: زایمان زودرس، PAPP-A، پیامد بارداری

مقدمه

پلاسمایی آلفا ماکروگلوبین و یک متالو پروتئیناز می‌باشد که به سیتوکین‌های زیادی متصل شده و فعالیت آن‌ها را تسهیل می‌نماید (3،2). این مارکر در اتصال پروتئین 4 به فاکتور رشد شبه انسولین نقش دارد و اگر سطح آن ناکافی باشد، فاکتور

بررسی‌ها نشان داده‌اند که سطوح مارکرهای سرمی مادر از جمله BHCG و PAPP-A با پیامدهای ناخوشایند حاملگی مانند محدودیت رشد جنین، پره‌اکلامپسی، مرگ جنین و زایمان زودرس همراه است (1). PAPP-A یک گلیکوپروتئین بزرگ متعلق به خانواده پروتئین‌های

E-mail: Parisa_elmizadeh@yahoo.com

مؤلف مسئول: خدیجه علمی زاده - قزوین: خیابان طالقانی، بیمارستان کوثر

1. استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

2. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

تاریخ دریافت: 1397/11/15 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1397/11/18 تاریخ تصویب: 1397/12/22

رشد شبه انسولینی به صورت آزاد و غیر فعال باقی می ماند و با کاهش رشد در جنین و جفت همراه خواهد بود (1). این فاکتور در تهاجم تروفوبلاست به دسیدوا نقش مهمی دارد (4).

PAPP-A از جفت ترشح شده و مستقیماً به داخل گردش خون مادر وارد می شود و تا انتهای بارداری غلظت آن افزایش می یابد و از زمان لانه گزینی بلاستوسیت قابل تشخیص است (5). این مارکر یکی از ارکان اصلی در تست غربالگری برای سندرم داون می باشد که از سن حاملگی 11 هفته تا 13 هفته و 6 روز انجام می گیرد. در مطالعات مختلفی، ارتباط بین مارکرهای PAPP-A با عواقب ناخوشایند حاملگی مشاهده شده است. مارکرهای سرمی که برای سندرم داون شناسایی شده اند هم در سه ماهه اول و هم در سه ماهه دوم بارداری بر پیامدهای بارداری تأثیر می گذارند (6). علی رغم تمام مطالعات انجام شده، هیچ یک نتوانستند حساسیت بالای این مارکرها را در تعیین کم خطر یا پرخطر بودن بارداری به لحاظ نتایج ناگوار آن به اثبات برسانند (7). به زایمان قبل از 37 هفته کامل حاملگی زایمان زودرس گفته می شود و صرف نظر از وزن هنگام تولد، نوزادانی که در این فاصله زمانی به دنیا می آیند، نارس تلقی می شوند. زایمان زودرس عامل دو سوم مورتالیتیه های دوران نوزادی می باشد (8,9). از عوارض کوتاه مدت زایمان زودرس در نوزادان متولد شده، بیماری غشاء هیالین و خونریزی داخل بطنی می باشد و از عوارض دراز مدت آن، اختلالات تکامل عصبی و راه های هوایی می باشد (10). زایمان زودرس علل مختلفی دارد و عوامل متعددی مانند زایمان زودرس خودبه خودی یا ایدئوپاتیک، سابقه زایمان زودرس، داشتن بیماری های زمینه ای در مادر، پارگی زودرس پرده ها و عفونت در طی بارداری در ایجاد آن موثر است. در مورد بیماری های زمینه ای مادر، کم خونی به عنوان یکی از عوامل موثر در ایجاد زایمان زودرس می باشد (11). پاتوژن زایمان زودرس و درمان موثر برای قطع کامل سیر آن تاکنون به خوبی شناخته

نشده است (12). لذا شناسایی زنان در معرض خطر و شروع مداخلات پزشکی قبل از وقوع آن بهترین و معقولانه ترین راه حل به نظر می رسد.

مطالعه Kirkegaard به صورت کوهورت در سال 2010 با عنوان PAPP-A، Free BHCG و رشد اولیه جنین بر روی 9450 زن حامله تک قلو انجام شد. نتایج این مطالعه نشان داد PAPP-A و Free BHCG پائین به طور مشخص با زایمان زودرس همراه بود (13).

مطالعه Dane در سال 2013 با عنوان "سطوح سرمی PAPP-A در سه ماهه اول یک عامل پیشگویی کننده برای زایمان زودرس در حاملگی با فشار خون نرمال"، انجام شد. این مطالعه نشان داد غلظت PAPP-A و Free BHCG در سه ماهه اول بارداری می تواند با افزایش خطر زایمان زودرس در غیاب اختلالات فشار خون باشد (14).

مطالعه Quattrocchi در سال 2015 با عنوان "آیا سطح سرمی PAPP-A مادر به عنوان یک مارکر زودرس عوارض بارداری می باشد؟" انجام شد که یک مطالعه رتروسپکتیو مورد - شاهدهی بود که بر روی 264 زن باردار 11-8 هفته انجام شد. نتایج مطالعه نشان داد بروز سقط و هایپر تنشن بارداری، پره کلایمسی، پره ترم لیبر، دیابت بارداری و IUGR با کاهش PAPP-A افزایش می یابد (5). در ایران علی رغم شیوع نسبتاً بالای عوارض بارداری، مطالعات محدودی در ارتباط با مارکرهای غربالگری و عوارض بارداری انجام شده است. در این مطالعه آینده نگر به بررسی ارتباط میان زایمان زودرس به عنوان یک پیامد ناخوشایند بارداری با سطح PAPP-A در جامعه ایرانی می پردازیم.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع توصیفی - تحلیلی و هم گروهی بود که بر روی 994 زن باردار تک قلو 35-18 ساله که قبل از هفته 14 بارداری به درمانگاه پره ناتال مرکز آموزش درمانی کوثر قزوین در سال 96-1395 مراجعه کردند، انجام شد. شرکت کننده گان پس از اطلاع رسانی

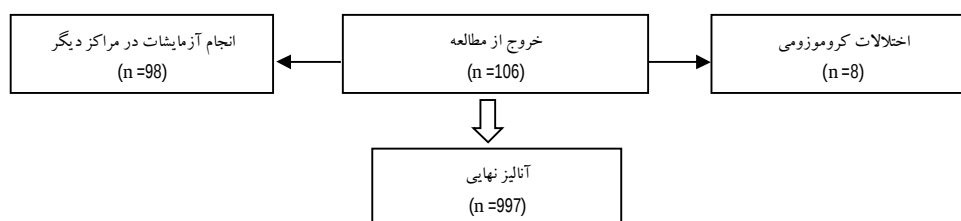
گروه دوم سطح سرمی بین 5-95 درصد و گروه سوم سطح سرمی بیش از 95 درصد بود. سن حاملگی در زمان ختم بارداری در سه گروه بررسی و مقایسه شدند. زایمان زودرس به صورت سن حاملگی کم‌تر از 37 هفته در نظر گرفته شد.

در نهایت داده‌های حاصل از این مطالعه با نرم‌افزار آماری SPSS نسخه 16 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. ابتدا توزیع نرمال در جامعه آماری توسط آزمون کولموگروف اسمیرنوف تعیین شد و در مرحله بعد شاخص‌های مرکزی و توصیفی محاسبه و بیان شدند. همچنین بسته به توزیع نمونه‌ها در جامعه آماری از آزمون‌های نان پارامتریکال یا آزمون تی، استفاده شد. به این صورت که داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار و فراوانی و درصد بیان شدند. متغیرهای کمی با آزمون T-test مستقل و من ویتنی در گروه‌های دوتایی و آنووا یا کروسکال والیس در گروه‌های بیش از دو گروه مقایسه شدند و برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای دو و فیشر استفاده شد. سطح معنی‌داری برای تمامی نمونه‌ها $p < 0/05$ در نظر گرفته شد. در نهایت نمودار حاصل از نتایج توسط نرم‌افزار اکسل مایکروسافت ترسیم شد.

یافته‌ها

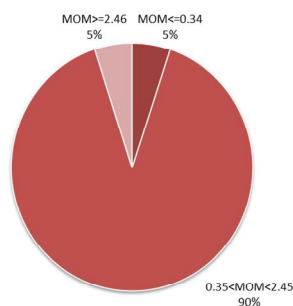
در ابتدا 1100 خانم باردار بررسی شدند که از این میان 106 نفر با داشتن معیارهای خروج از مطالعه حذف شدند و در نهایت 994 بیمار مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند (تصویر شماره 1).

و اخذ رضایت‌نامه کتبی وارد مطالعه شدند. در صورت وجود هر گونه بیماری زمینه‌ای، قلبی، دیابت و فشارخون و اختلالات کروموزومی و آنومالی جنین و چند قلوئی و یا انجام آزمایشات در مراکز دیگر از مطالعه حذف شدند. حجم نمونه با توجه به مطالعه Dane (14)، 1100 نفر تعیین گردید و نمونه‌گیری به روش آسان و در دسترس انجام شد. اطلاعات به وسیله پرسشنامه محقق ساخته که به تایید اعضای هیئت علمی گروه زنان دانشگاه علوم پزشکی قزوین رسیده بود، جمع‌آوری گردید و شامل اطلاعات دموگرافیکی بیماران (سن، وزن، قد، پاریتی، تاریخ زایمان و سن حاملگی در زمان انجام آزمایش) و مقادیر بیومارکرهای غربالگری بود. تمام شرکت‌کنندگان در سن حاملگی 11 تا 13 هفته و 6 روز جهت انجام تست غربالگری سه ماهه اول به آزمایشگاه مرجع فرستاده شدند و در صورت انجام آزمایش در آزمایشگاه دیگری و همچنین وجود آنومالی کروموزومی از مطالعه حذف شدند. روش انجام تمام آزمایشات یکسان و با روش ELISA بود. در آزمایشگاه مدنظر براساس نتایج به دست آمده از سن، قد، وزن و نژاد مادر و سن حاملگی در زمان انجام آزمایش به منظور استانداردسازی مقادیر PAPP-A به صورت مضرب میانه (MOM) محاسبه شده و برای مقایسه از آن استفاده شد. پس از ثبت نتیجه آزمایش در پرسشنامه مادر باردار تا پایان حاملگی طبق دستورالعمل وزارت بهداشت جهت انجام مراقبت‌های بارداری مراجعه نمودند. در زمان زایمان سن حاملگی در پرسشنامه ثبت شد. بیماران براساس سطح مارکر PAPP-A به سه گروه تقسیم شدند: گروه اول، سطح سرمی کم‌تر از 5 درصد،



تصویر شماره 1: فلوچارت روند شرکت نمونه‌های مورد مطالعه

PAPP-A با حساسیت 0/674 و ویژگی 0/675 بروز زایمان زودرس را پیشگویی می کند که ارزش اخباری مثبت این آزمون 84/92 و ارزش اخباری منفی آن 95/88 و نقطه برش 0/754 می باشد ($P < 0/001$) و $AUC = 0/712$ (تصویر شماره 2).



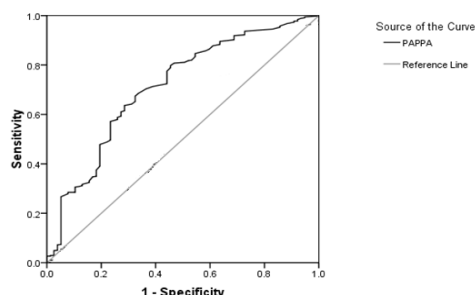
نمودار شماره 1: سطح PAPP-A اندازه گیری شده در میان مادران مورد مطالعه از نظر بازه پایین تر از نرمال، نرمال و بالاتر از نرمال

جدول شماره 1: ارتباط میان میانگین و فراوانی متغیرها با زایمان زودرس

متغیرها	بروز زایمان زودرس	سطح معنی داری
	دارد (78 نفر)	ندارد (899 نفر)
سن (سال)	28.51±7.07	27.59±5.94
پارشی پریمی پار (درصد)	44 (8/2)	495 (91/8)
مولتی پار (درصد)	33 (7/3)	422 (92/7)
قد (سانتی متر)	162.05±5.05	161.71±5.83
وزن (کیلوگرم)	68.76±14.1	67.79±20.12
شاخص توده بدنی (Kg/m^2)	26.08±4.6	25.69±4.19
PAPP-A	0.77±0.59	1.13±0.69
		< 0/001

جدول شماره 2: ارتباط میان زایمان زودرس با سطوح مختلف PAPP-A

PAPP-A	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
49 نفر ($>= 2/46$)	879 نفر ($2/45-0/35$)	49 نفر ($<= 0/34$)	سطح معنی داری
4 (5/1)	63 (80/6)	11 (1/4)	0/003
45 (5/0)	816 (90/8)	38 (4/2)	



تصویر شماره 2: نتایج بررسی براساس منحنی ROC در رابطه با ارتباط اندازه گیری سطوح PAPP-A با پیامد زایمان زودرس

جوان ترین خانم باردار 18 سال و مسن ترین آن ها 35 سال داشتند و میانگین سنی مادران $27/73 \pm 6/12$ سال بود. میانگین قد و وزن بیماران به ترتیب $161/69 \pm 5/75$ با رنج 140-183 سانتی متر، $67/84 \pm 19/58$ با رنج 44-124 کیلوگرم و میانگین شاخص توده بدنی $25/73 \pm 4/22$ با رنج 16/46-47/65 کیلوگرم بر مترمربع بود. میانگین سن حاملگی در زمان انجام غربالگری $12/26 \pm 0/72$ با رنج 11-14 هفته و سن حاملگی در زمان ختم بارداری $38/40 \pm 3/57$ هفته بود.

در این مطالعه 539 نفر از مادران (54/2 درصد) پریمی پار 455 مورد (45/8 درصد) مولتی پار بودند. بر طبق سطوح مارکر PAPP-A، مادران به سه گروه تقسیم و ارزیابی شدند. گروه اول سطح سرمی مادری PAPP-A زیر صدک 5 درصد (کم تر یا مساوی MoM 0/34)، گروه دوم بین صدک 5-95 درصد (MoM 0/35-2/45) و گروه سوم بالای صدک 95 درصد (بیش تر یا مساوی 2/46 درصد MoM) داشتند. میانگین سطح PAPP-A در میان مادران باردار $1/10 \pm 0/69$ با MoM 0/05 - 4/99 اندازه گیری شد. از میان متغیرهای دموگرافیک خانم های باردار مورد مطالعه تنها سن با زایمان زودرس رابطه معنی دار داشت ($P = 0/017$) و موارد دیگر از نظر آماری معنی دار نبودند ($P > 0/05$). ارتباط میان متغیرهای مورد مطالعه با زایمان زودرس در جدول شماره 1 خلاصه شده است. در این مطالعه مشخص گردید میانگین و انحراف معیار PAPP-A با بروز زایمان زودرس ارتباط آماری معنی داری دارد.

در نهایت 899 مورد (90/44 درصد) زایمان ترم، 18 مورد (1/81 درصد) سقط و 77 مورد (7/75 درصد) زایمان زودرس رخ داد. در بررسی نتایج تحلیلی ابتدا توزیع نرمال داده ها در رابطه با هر کدام از متغیرها توسط آزمون کولموگروف اسمیرنوف تعیین گردید. سپس بسته به توزیع داده ها در جامعه آماری از آزمون های پارامتریک یا غیرپارامتریک استفاده شد.

نتایج بررسی بر اساس منحنی ROC در رابطه با پیامد زایمان زودرس نشان داد، اندازه گیری سطوح

بحث

این مطالعه با هدف بررسی ارتباط میان سطوح PAPP-A در سه ماهه اول بارداری با بروز زایمان زودرس، به عنوان یک پیامد ناگوار بارداری در سطح شهر قزوین انجام شد.

مطالعه جعفری و همکارانش در سال 1393 با بررسی ارتباط میان زایمان زودرس و غلظت پایین پروتئین پلاسمایی A وابسته به حاملگی در سه ماهه اول بارداری نشان داد که از 137 زن حامله، تعداد 52 مورد PAPP-A کم تر از $MoM 0/4$ بودند که 14 مورد (27 درصد) با زایمان زودرس همراه بود و لذا توصیه کردند که مادران با PAPP-A پایین نیاز به مراقبت بیش تر و اقدامات پیشگیرانه جهت جلوگیری از بروز عوارضی مانند زایمان زودرس دارند (7).

همچنین مطالعه دوپور و همکارانش در سال 1391 تحت عنوان بررسی ارتباط اختلال رشد درون رحمی با سطح β -HCG آزاد و PAPP-A، نشان داد که میانه سطح سرمی PAPP-A به طور معنی داری در بیماران دچار زایمان زودرس پایین تر بود (0/7 در برابر 2/4 MoM) (15). هر دو مطالعه مذکور با پژوهش حاضر هم خوانی داشت.

مطالعه Dugoff و همکارانش در سال 2004 نشان دادند که زنان با PAPP-A کم تر از 5 درصد به طور مشخص با افزایش از دست دادن بارداری کم تر از 24 هفته، وزن کم زمان تولد، پره اکلامپسی، هایپر تنشن بارداری، زایمان زودرس، مرده زایی، پارگی زودرس کیسه آب و دکولمان همراه هستند که با مطالعه ما همراهی داشت (16). همچنین یافته های مطالعه کوهورت Kirkegaard و همکارانش در سال 2010 بر روی 9450 زن حامله تک قلو انجام شد نیز نشان داد PAPP-A پایین و Free BHCG پایین به طور مشخص با زایمان زودرس کم تر از 37 هفته همراه بود (13). در سال 2013 مطالعه ای توسط Dane در ترکیه انجام شد که نشان داد میانگین سطوح PAPP-A در کسانی که زایمان زودرس

داشتند، $MoM 1/10 \pm 0/69$ بود (14). مطالعه ما نیز نشان داد که مقایسه میانگین PAPP-A در زایمان ترم و زایمان زودرس ارتباط آماری معنی داری وجود داشت. مطالعات Jelliffe-Pawlowski و همکاران و D'antonio و همکاران نیز نشان داد که سطوح پایین PAPP-A با زایمان زودرس ارتباط معنی داری دارد که هر دو با مطالعه ما هم خوانی داشتند (17، 18). برخلاف نتایج مطالعه ما، Sung و همکارانش در سال 2017 در کره نشان دادند که سطوح PAPP-A تنها با سن مادر و پارتیتی رابطه معنی دار دارد و در موارد دیگر ارتباط آماری معنی داری دیده نشد (19) اما همسو با نتایج مطالعه ما جعفری و همکارانش در ایران نشان دادند که سطح PAPP-A با سن مادران نیز ارتباط معنی داری ندارد (7). همچنین درمورد ارتباط سطوح پایین PAPP-A و بروز زایمان زودرس نتایج مطالعات انجام شده در هند (20، 21)، تایلند (22) و ایالات متحده (23) هم خوانی داشت. به علاوه متآنالیز Morris که بر روی بیش از 175 هزار مورد حاملگی انجام شد، نشان داد که سطوح پایین PAPP-A با زایمان زودرس (با نسبت شانس 2/09) رابطه معنی داری دارد (24).

در مطالعه حاضر مشخص گردید که میزان PAPP-A در پیشگویی بروز زایمان زودرس نقش دارد. همچنین نتایج مطالعه ما با مطالعه Dane و همکارانش در ترکیه (14) و Cohen و همکارانش در ایالات متحده (1) مشابهت دارد.

از محدودیت های این مطالعه، عدم بررسی به صورت مطالعات کوهورت یا مورد شاهدی و همچنین عدم ارزیابی مارکرهای دیگر به عنوان عوامل موثر پیشگویی کننده پیامدهای بارداری بود. به علاوه با توجه به تفاوت نتایج در مطالعات انجام شده در سرتاسر دنیا پیشنهاد می گردد مطالعات بیش تری به صورت متآنالیز در این رابطه انجام شود.

در پایان می توان نتیجه گیری کرد که نتایج این مطالعه نشان داد سطوح پایین PAPP-A در بروز زایمان

سپاسگزاری

بدین وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی قزوین و مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان کوثر تشکر و قدردانی می گردد.

زودرس موثر است. هم چنین در این مطالعه مشخص گردید که اندازه گیری PAPP-A به عنوان یک تست غربالگری در تعیین احتمال بروز زایمان زودرس به عنوان یک پیامد ناگوار بارداری مفید است.

References

1. Cohen JL, Smilen KE, Bianco AT, Moshier EL, Ferrara LA, Stone JL. Predictive value of combined serum biomarkers for adverse pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 181: 89-94.
2. Lau H, Amarasekara C, Uppal T. Low PAPP-A: what are the clinical implications? *Australas J Ultrasound Med* 2012; 15(1): 26-28.
3. Zhabin SG, Gorin VS, Judin NS. immunomodulatory activity of pregnancy-associated plasma protein-A. *J Clin lab Immunol* 2003; 52: 41-50.
4. Laursen LS, Kjaer-Sorensen K, Andersen MH, Oxvig C. Regulation of insulin-like growth factor (IGF) bioactivity by sequential proteolytic cleavage of IGF binding protein-4 and-5. *Mol Endocrinol* 2007; 21(5): 1246-1257.
5. 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): 33-36.
6. Amor D, Xu J, Halliday JL, Francis I, Healy DL, Breheny S, et al. Pregnancies conceived using assisted reproductive technologies (ART) have low levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) leading to a high rate of false-positive results in first trimester screening for Down syndrome. *Hum Reprod* 2009; 24(6): 1330-1338.
7. Mohamad Jafari R, Taghvai Maasomi M, Najafian M, Saadati N. Preterm delivery in women with low PAPP-A at first trimester screening. *Tehran Univ Med J* 2014; 72(7): 457-462.
8. Pakniat H, Movahed F. Association between body mass index and weight gain during pregnancy with preterm delivery. *J Qazvin Univ Med Sci* 2013; 17(3): 12-19 (Persian).
9. Dietz PM, Callaghan WM, Cogswell ME, Morrow B, Ferre C, Schieve LA. Combined effects of prepregnancy body mass index and weight gain during pregnancy on the risk of preterm delivery. *Epidemiology* 2006; 17(2): 170-177.
10. Goldenberg RL, Culhane JF. Low birth weight in the United States. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(2): 584 S-590 S.
11. Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong CY, Dashe J. Williams Obstetrics, 24th ed. New York: Mcgraw-hill; 2014.
12. Barooti E, Rezazadehkermani M, Sadeghirad B, Motaghipisheh S, Tayeri S, Arabi M, et al. Prevalence of iron deficiency anemia among Iranian pregnant women ;a systematic review and meta-analysis. *J Reprod Infertil* 2010; 11(1): 17-24.
13. Kirkegaard I, Uldbjerg N, Petersen OB, Tørring N, Henriksen TB. PAPP-A, free β -hCG, and early fetal growth identify two pathways leading to preterm delivery. *Prenat Diagn* 2010; 30(10): 956-963.
14. 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): 592-595.
15. Dopourfaliz M, Mostafa-gharabaghi P. Association of intrauterine growth disturbances with human plasma gonadotrophin hormones and pregnancy-dependent plasma proteins. *Urmia Univ Med J* 2013; 23(6): 628-635.
 16. 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): 1446-1451.
 17. Jelliffe-Pawlowski LL, Shaw GM, Currier RJ, Stevenson DK, Baer RJ, O'brodovich HM, et al. Association of early-preterm birth with abnormal levels of routinely collected first-and second-trimester biomarkers. *Am J Obstet Gynecology* 2013; 208(6): 492. e1-e11.
 18. D'antonio F, Rijo C, Thilaganathan B, Akolekar R, Khalil A, Papageorgiou A, et al. Association between first-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and obstetric complications. *Prenat Diagn* 2013; 33(9): 839-847.
 19. Sung KU, Roh JA, Eoh KJ, Kim EH. Maternal serum placental growth factor and pregnancy-associated plasma protein A measured in the first trimester as parameters of subsequent pre-eclampsia and small-for-gestational-age infants: A prospective observational study. *Obstet Gynecol Sci* 2017; 60(2): 154-162.
 20. Gupta S, Goyal M, Verma D, Sharma A, Bharadwaj N, Kabra M, et al. Adverse pregnancy outcome in patients with low pregnancy-associated plasma protein-A: The Indian Experience. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41(7): 1003-1008.
 21. Gundu S, Kulkarni M, Gupte S, Gupte A, Gambhir M, Gambhir P. Correlation of first-trimester serum levels of pregnancy-associated plasma protein A with small-for-gestational-age neonates and preterm births. *Int J Gynecol Obstet* 2016; 133(2): 159-163.
 22. Luewan S, Teja-Intr M, Sirichotiyakul S, Tongsong T. Low maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A as a risk factor of preeclampsia. *Singapore Med J* 2017; 59(1): 55-59.
 23. Goetzinger KR, Cahill AG, Kemna J, Odibo L, Macones GA, Odibo AO. First-trimester prediction of preterm birth using ADAM12, PAPP-A, uterine artery Doppler, and maternal characteristics. *Prenat Diagn* 2012; 32(10): 1002-1007.
 24. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn* 2017; 37(3): 253-265.