Archive of SID

ارزش اخباری مثبت تست غیرتهاجمی پیش از تولد برای ناهنجاری‌های کروموزومی در زنان باردار کاندید روش‌های تهاجمی

الهام کاظمی‌جهرمی[1] انسیه صالحی[2] شعله نمازی[3] مهسا محمدی‌مرام[4] مریم عزیزی‌کوتنائی[2*]

۱. گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.
۲. گروه زنان، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.
۳. گروه عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.
٤. دانشجوی دکتری عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.

چکیده

هدف: در سال‌های اخیر، استفاده از DNA آزاد جنینی در غربالگری پیش از تولد به عنوان روشی غیرتهاجمی توجه زیادی را به خود جلب نموده است، اما با توجه به محدود بودن داده‌ها در مورد ارزش اخباری مثبت (PPV) این آزمودنی، مطالعه حاضر با هدف تعیین PPV این آزمون انجام شده است.

روش‌ها: در این مطالعه تحلیلی- توصیفی گذشته‌نگر تعداد ۱۰٤ بیمار بارداری که آزمودن Cell Free DNA را به‌صورت داوطلبانه به علت یافته‌های سونوگرافی مبنی بر آنوپلوئیدی، سابقه بارداری تریزومی، نتیجه غیرطبیعی آزمون غربالگری سه ماهه اول یا دوم یا ترکیبی انجام داده بودند وارد مطالعه شدند. این مطالعه در فاصله زمانی تیر ماه ۹٦ تا اسفند ماه ۹۷ در آزمایشگاه پاتوبیولوژی خصوصی در شهر بندرعباس انجام گرفت. داده‌ها از طریق پرسشنامه گردآوری و با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری مجذورکای و تی‌مستقل تجزیه‌وتحلیل شدند.

نتایج: داده‌های بدست آمده از آزمودن Cell Free DNA در مادران باردار، یک مورد وجود تریزومی ۱۳، سه مورد وجود تریزومی ۲۱ و یک مورد وجود مونوزومی X را نشان داد. پس از انجام آزمون تشخیصی نهایی به کمک آمنیوسنتز ارزش اخباری مثبت آزمودن Cell Free DNA برای متغیرهای تریزومی ۱۳، ۲۱ و مونوزومی X، ۱۰۰ درصد بود. در رابطه با تریزومی ۱۸ به دلیل عدم یافتن مورد در آزمون‌ها امکان بررسی این متغیر فراهم نشد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه بالا بودن ارزش اخباری مثبت (PPV) آزمودن غیرتهاجمی Cell Free DNA برای تریزومی ۱۳، ۲۱ و مونوزومی X را نشان داد؛ بنابراین به‌نظر می‌رسد این آزمودن می‌تواند به عنوان روشی غیرتهاجمی در ارزیابی ناهنجاری‌های کروموزومی به زنان باردار پیشنهاد شود.

کلیدواژه‌ها: تست غیر تهاجمی پیش از تولد، ارزش اخباری مثبت، تریزومی، مونوزومی.

نوع مقاله: پژوهشی

دریافت مقاله:۹۹/۰۶/۰۲ پذیرش مقاله: ۹۹/۰۷/۱۵

ارجاع: کاظمی‌جهرمی الهام، صالحی انسیه، نمازی شعله، محمدی‌مرام مهسا، عزیزی‌کوتنائی مریم. ارزش اخباری مثبت آزمودنی NIPT برای ناهنجاری‌های کروموزومی در زنان باردار کاندید روش‌های تهاجمی. طب پیشگیری. ۱۳۹۹؛ ۷(۳): ۶۱-۵۳.

مقدمه

امروزه تشخیص پیش از تولد به‌عنوان مطمئن‌ترین راه پیشگیری از تولد نوزادان مبتلابه بیماری‌های مختلف وراثتی، مادرزادی و ژنتیکی در برخی از کشورها مطرح است. در تشخیص قبل از تولد به کمک تکنیک‌های تهاجمی مانند آمنیوسنتز و نمونه‌گیری از پرزهای جفتی CVS (Chorionic Villus Sampling) یا غیرتهاجمی همچون سونوگرافی، بررسی خون مادر و ... به بررسی وضعیت جنین طی حاملگی می‌پردازند چرا که بیماری‌های ژنتیکی و مادرزادی پس از تولد عموماً قابل درمان نیستند. تکنیک‌های تهاجمی نیازمند

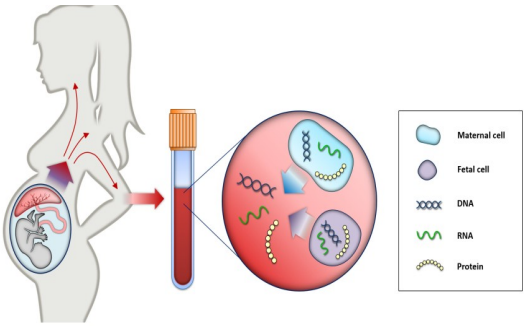
نویسنده مسئول: مریم عزیزی کوتنائی، دکتری تخصصی ، زنان و زایمان -فلوشیپ نازایی و IVF، مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.
تلفن: ۰۹۸۹۱۷۷۶۱۵۶۱۷+ پست الکترونیکی:Maryamazizikut86@gmail.com ORCID : 0000-0003-4881-6618

www.SID.ir

Archive of SID

دسترسی به نمونه جنینی بوده، شانس سقط جنین را ۰/۵ تا ۱/۵ درصد افزایش می‌دهد (۱،۲). علاوه بر این اغلب زنان باردار از انجام این روش‌ها بیم و هراس دارند و بار روانی و فشار عصبی زیادی را متحمل می‌شوند. بنابراین نیاز به استفاده از یک روش غیرتهاجمی کم‌خطر با دقت و حساسیت بالا احساس می‌شود (۳).

اخیراً با کشف DNA آزاد سلولی موجود در گردش خون مادر با منشأ جنینی توسط LO و همکاران توجه دانشمندان به بررسی این سلول‌ها به‌عنوان یک روش غربالگری و ارزیابی پیش از تولد غیرتهاجمی NIPT (Noninvasive Prenatal Testing) در ناهنجاری‌های ژنتیکی توجه زیادی را به خود جلب نموده است (شکل ۱) (۶-۴). خون مادر از سلول‌های مادری و جفتی تشکیل شده است که محتوای DNA خود را مستقیماً به داخل جریان خون مادر آزاد می‌کنند؛ بنابراین اجزای جنینی شامل DNA، RNA و پروتئین در خون مادر باردار یافت می‌شود که می‌توانند به‌عنوان بیومارکرهایی برای آزمودن‌های غربالگری و تشخیص قبل از تولد بکار روند. (۷،۴).



شکل ۱- اساس NIPT

DNA آزاد جنینی، از سلول‌های تروفوبلاستی در حال آپوپتوز جفت آزاد شده و از هفته چهارم بارداری در خون مادر ظاهر و تا هفته نهم تا دهم بارداری غلظت آن به میزان قابل قبولی برای اندازه‌گیری می‌رسد. بعد از هفته دهم بارداری تقریباً ۱۰ درصد از Cell Free DNA موجود در سرم خون مادر منشأ جفتی دارد؛ بنابراین می‌توان از این افزایش در سه‌ماهه اول بارداری جهت غربالگری و ارزیابی قبل از تولد استفاده کرد (۸). آزمودن cell Free DNA در تعیین جنسیت جنین، تعیین ژنوتیپ Rh، تشخیص بیماری‌های تک ژنی و غربالگری اختلالات آنوپلوئیدی شایع از قبیل تریزومی ۲۱ (سندرم‌داون)، تریزومی ۱۸ (سندرم‌ادواردز) و تریزومی ۱۳ (سندرم‌پاتو) کاربرد دارد ولی آزمودن تشخیصی نهایی نبوده و جایگزین آمنیوسنتز نیست (۱۱-۹).

Porreco و همکارانش در رابطه با ارزیابی عملکرد بالینی آزمودن Cell Free DNA در تشخیص آنوپلوئیدی‌های جنین، حساسیت ۱۰۰ درصد و اختصاصیت بالای ۹۹/۹ درصد این آزمودن در تشخیص سندرم‌داون را گزارش کردند (۱۲). اخلاق‌دوست و همکارانش نیز به حساسیت و اختصاصیت بالای آزمودن Cell Free DNA جهت تشخیص آنوپلوئیدی در زنان باردار ایرانی اذعان نمودند (۱۳).

اگرچه گزارش‌های زیادی مبنی بر حساسیت و اختصاصیت بالای این آزمودن به‌عنوان دو معیار عملکردی مهم وجود دارد اما با توجه به نوظهور بودن این تکنولوژی داده‌های کمی در مورد ارزش اخباری مثبت (Positive Predictive Value= PPV) و منفی (Negative= NPV Predictive Value) نتایج این آزمودن بخصوص در ایران و جنوب کشور علی‌رغم شیوع استفاده و رایج بودن کاربرد آن در دسترس است و داده‌های ارائه شده در مقالات در مورد این دو شاخص نیز متغییر است. بنابراین مطالعه حاضر بر آن شد که PPV این آزمودن برای ناهنجاری‌های شایع کروموزومی در زنان باردار کاندید روش‌های تهاجمی در شهر بندرعباس را مورد بررسی قرار دهد.

مواد و روش‌ها

http://jpm.hums.ac.ir/
www.SID.ir

Archive of SID

در این مطالعه تحلیلی- توصیفی گذشته‌نگر تعداد ۱۰۴ بیمار باردار بالای ۱۱ هفته که به‌صورت داوطلبانه کاندید انجام آزمودن Cell Free DNA به علت یافته‌های سونوگرافی مبنی بر آنوپلوئیدی، سابقه بارداری تریزومی، نتیجه غیرطبیعی آزمودن غربالگری سه ماهه اول یا دوم یا ترکیبی بوده پس از اخذ رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند. این مطالعه در فاصله زمانی تیر ماه ۱۳۹۶ تا اسفند ماه ۱۳۹۷ در آزمایشگاه پاتوبیولوژی خصوصی در شهر بندرعباس انجام گرفت. تمامی بیماران پرسشنامه استاندارد شامل سن مادر، وزن مادر، سن حاملگی براساس CRL (طول فرق سری و نشیمنگاهی)، بیماری دیابت، پره اکلامپسی در بارداری قبلی، مصرف دخانیات، داشتن سابقه آنومالی در فرزندان قبلی و سابقه IVF را تکمیل نمودند. معیارهای خروج از مطالعه بارداری چند قلویی، کافی نبودن DNA در نمونه گرفته شده و عدم امضای رضایت آگاهانه بود.

از لحاظ رعایت اخلاق در مطالعه نیز جهت حفظ حریم شخصی و رازداری از ذکر نام افراد خودداری شد. قبل از تکمیل پرسشنامه توسط افراد نیز هدف مطالعه به‌طور کامل شرح داده شد و با کسب رضایت آگاهانه افراد وارد مطالعه شدند.

جهت انجام آزمودن Cell Free DNA از هر بیمار ۱۰ سی‌سی نمونه خون گرفته شد و در لوله‌های مخصوص این آزمودن که حاوی EDTA بوده ریخته و سپس سانتریفیوژ شده و پلاسما جدا گردید. درنهایت با دستگاه QF PCR بخش کوچکی از DNA جنین تکثیرشده و یکسری از جایگاه‌ها یا Short Tandem Repeat (STR) روی DNA موردبررسی قرار گرفت. در صورت غیرطبیعی بودن و مثبت شدن آزمودن در مورد ناهنجاری مدنظر بیمار کاندید آزمودن تشخیصی تهاجمی آمنیوسنتز شد و ارزش اخباری مثبت آزمودن NIPT با استفاده از Cell Free DNA با پاسخ آمنیوسنتز بررسی گردید. برای محاسبه ارزش اخباری مثبت از فرمول زیر استفاده شد. ارتباط بین متغیره‌ای دموگرافیک با نتیجه آزمودن نیز توسط پژوهشگر سنجیده شد.

$$PPV = \frac{\text{مثبت حقیقی}}{\text{مثبت حقیقی} + \text{مثبت کاذب}}$$

در پایان مطالعه نیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ و با استفاده از آمار توصیفی (میانگین و انحراف‌معیار و درصد) و آزمون مجذورکای و تی‌مستقل و آزمون من‌ویتنی مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌ها به‌صورت میانگین± انحراف معیار به دست آمد. P-Value≤۰/۰۵ به‌عنوان سطح معناداری آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مطالعه حاضر تعداد ۱۰۴ بیمار باردار که به‌صورت داوطلبانه کاندید انجام آزمودن Cell Free DNA بوده شرکت کردند. سن افراد مورد مطالعه ۵/۹۶۱±۳۴/۵۶ بود. بیشترین فراوانی سن افراد شرکت‌کننده را مادران بالای ۳۵ سال با ۵۱ درصد در مقابل ۴۹ درصد مادران زیر ۳۵ سال به خود اختصاص دادند. میانگین و انحراف‌معیار وزن مادران باردار شرکت‌کننده برابر با ۷/۵۶±۶۵/۷۵ بود. همچنین در مطالعه حاضر سن حاملگی بیماران شرکت‌کننده ۱/۷۸±۱۴/۲۲ ماه بود. بیشترین مقدار سن حاملگی در مطالعه ۲۱ ماه و کمترین آن نیز ۱۲ ماه بود. حدود ۱۴/۴ درصد بیماران سابقه مصرف دخانیات و ۶/۷ درصد سابقه پره اکلامپسی داشتند. ۲/۹ درصد افراد سابقه آنومالی و ۳/۸ درصد حاملگی به روش IVF را گزارش نمودند (جدول ۱).

جدول ۱- توزیع فراوانی متغیره‌ای دموگرافیکی در بیماران مورد مطالعه

متغیرها		فراوانی	درصد
سن	زیر ۳۵ سال	۵۱	۴۹
	بالای ۳۵ سال	۵۳	۵۱
مصرف دخانیات	دارد	۱۵	۱۴/۴
	ندارد	۸۹	۸۵/۶
سابقه پره اکلامپسی	دارد	۷	۶/۷
	ندارد	۹۷	۹۳/۳

www.SID.ir

Archive of SID

آنومالی	دارد	۳	۲/۹
	ندارد	۱۰۱	۹۷/۱
حاملگی IVF	دارد	٤	۳/۳۸
	ندارد	۱۰۰	۹٦/۲

براساس نتایج به‌دست‌آمده از انجام آزمودن Cell Free DNA، از مجموع ۱۰٤ مادر باردار مورد مطالعه، تنها یک مورد وجود تریزومی ۱۳، سه مورد وجود تریزومی ۲۱ و یک مورد وجود مونوزومی X گزارش گردید. پس از انجام آزمودن تشخیصی نهایی آمنیوسنتز برای این بیماران تشخیص ناهنجاری کروموزومی مذکور مسجل گردید. بدین ترتیب میزان ارزش اخباری مثبت آزمودن NIPT با استفاده از Cell Free DNA جنینی در سرم مادر در مورد تریزومی‌های ۱۳،۲۱ و مونوزومی X صد در صد گزارش گردید. در رابطه با تریزومی ۱۸ به دلیل عدم وجود تشخیص این آنومالی در بین آزمودن‌های انجام‌شده امکان گزارش ارزش اخباری مثبت این آزمودن وجود نداشت (جدول ۲).

جدول۲- نتایج آزمودن Cell Free DNA و آمنیوسنتز

متغیرها		نتیجه منفی آزمودن cell free DNA	نتیجه مثبت آزمودن cell free DNA	نتیجه آمنیوسنتز
تریزومی ۱۳	تعداد	۱۰۳	۱	۱
	درصد	۹۹/۰٤	۰/۹٦	۱۰۰
تریزومی ۱۰	تعداد	۱۰٤	۰	۰
	درصد	۱۰۰	۰	۰
تریزومی ۲۱	تعداد	۱۰۱	۳	۳
	درصد	۹۷/۱	۲/۹	۱۰۰
مونوزومی x	تعداد	۱۰۳	۱	۱
	درصد	۹۹/۰٤	۰/۹٦	۱۰۰

جهت بررسی ارتباط بین ابتلا به تریزومی ۱۳، ۲۱ و مونوزومی X با متغیره‌ای موردمطالعه شامل سن مادر، وزن، سن حاملگی، مصرف دخانیات، پره اکلامپسی، سابقه آنومالی، دیابت و IVF از آزمون من‌ویتنی استفاده شد. نتایج به‌دست‌آمده نشان داد که ارتباط معناداری میان سن مادر، سن حاملگی، وزن، مصرف دخانیات، پره اکلامپسی، سابقه آنومالی، دیابت، IVF و ابتلا به تریزومی ۲۱، ۱۳ وجود ندارد. در رابطه با مونوزومی X ارتباط معناداری میان سابقه آنومالی نوزاد و ابتلا به این ناهنجاری کروموزومی یافت گردید P-Value=۰/۰۳ درحالی‌که دیگر متغیرها ارتباط معناداری با ابتلا به مونوزومی **X** را نشان ندادند (جدول ۳).

جدول ۳- بررسی رابطه بین متغیره‌ای دموگرافیکی بیماران و ابتلا به ناهنجاری‌های کروموزومی

نوع متغیر	سن	سن حاملگی	وزن	مصرف دخانیات	پره اکلامپسی	سابقه آنومالی	دیابت	IVF
تریزومی ۱۳ P-Value	۰/٦۳	۰/٦۳٥	۰/۵۷۷	۰/۱۵٤	۰,۹٤۲	۰,۹۸۱	۰,۹۲۳	۰,۹٦۲
تریزومی ۲۱ P-Value	۰/۱۳	۰,۲۸۳	۰,۷۵۵	۰,٦۸٦	۰,۸۵۵	۰,۹٤۲	۰,۸۱۲	۰,۹۱۳
مونوزومی X P-Value	۰/۵	۰,٦۳۵	۰,٦۹۲	۰,۱۵٤	۰,۹٤۲	*۰,۰۳۸	۰,۹۲۳	۰,۹٦۲

* P-Value≤۰/۰۵

بحث و نتیجه‌گیری

ارزیابی سلامت جنین طی دوران بارداری و پیشگیری از تولد نوزادان مبتلابه بیماری‌های مادرزادی و ژنتیکی یکی از مهم‌ترین چالش های سیستم درمانی هر کشوری می باشد. ناهنجاری‌های کروموزومی نظیر مونوزومی‌ها، تریزومی‌ها و جابجایی‌های کلیدی قابلیت درمانی مؤثری پس از تولد ندارند و فرد مبتلا باید تا پایان عمر با این موارد دست‌وپنجه نرم کند. علاوه بر این افراد مبتلا بار مالی و روحی روانی بالایی را به خانواده‌ها و سیستم درمانی تحمیل می‌کنند؛ بنابراین این مسئله

www.SID.ir

Archive of SID

بر لزوم و اهمیت شناسایی موارد اختلالات کروموزومی پیش از تولد تأکید می‌کند.

NIPT با استفاده از Cell Free DNA جنینی موجود در سرم خون مادر روش غیرتهاجمی ارزشمندی است که امکان آگاهی از سلامت جنین قبل از تولد بدون تحمیل خطر سقط مرتبط با روش‌های تهاجمی آمنیوسنتز و CVSرا برای بیماران فراهم می‌سازد (٤). NIPT می‌تواند پس از هفته دهم بارداری انجام شود بنابراین زمان کافی برای تصمیم‌گیری بهتر در مورد سرنوشت جنین مبتلا وجود دارد (٨). در مطالعه حاضر این آزمودن تقریباً در هفته چهارم بارداری در شرکت‌کنندگان انجام شد. اکبری و همکاران در یک مطالعه توصیفی مقطعی گذشته‌نگر میانگین سن حاملگی در زمان انجام آزمودن‌های غیرتهاجمی جهت بررسی تریزومی‌ها را ۱۲ تا ۱۳ هفته گزارش کردند (۱۲). هرچند میانگین سن حاملگی در میان بیماران مطالعه ما حدوداً یک ماه بیشتر بود اما این مقدار بسیار به یافته‌های اکبری و همکاران نزدیک بود. از علل این نزدیکی می‌توان به یکسان بودن زمان مراقبت‌های بارداری روتین در کشور ما مرتبط دانست. از سوی دیگر Willems و همکاران میانگین سن حاملگی افراد در زمان انجام NIPT در هلند و بلژیک را 2 ± 13(بازه زمانی ۱۰–۳۰ هفته) عنوان کردند (۱۳). بدین ترتیب دامنه انجام آزمودن برای این بیماران در مقایسه بامطالعه ما بزرگ‌تر بود که علت را می‌توان در متفاوت بودن قوانین و پروتکل‌های غربالگری در کشورهای مختلف یافت.

اندیکاسیون موارد انجام NIPT عبارت‌اند از بیمارانی که نتیجه آزمودن غربالگری آن‌ها مثبت شده است، زنان باردار با سن بالای ۳۵ سال که در بررسی‌های سونوگرافی پرخطر تشخیص داده‌شده‌اند، کسانی که سابقه قبلی حاملگی با اختلالات کروموزومی دارند، افراد مبتلابه عفونت هپاتیت B، مواردی که منع استفاده از آزمودن‌های تهاجمی وجود دارد مانند جفت سرراهی و در نهایت به‌عنوان یک آزمودن غربالگری باقدرت تشخیص بالا برای کسانی که نمی‌خواهند میزان ریسک منفی کاذب در روش‌های غربالگری را بپذیرند (١٤). همان‌طور که قبلاً ذکر شد علی‌رغم حساسیت و اختصاصت بسیار بالای NIPT، این روش جایگزین مناسبی برای تشخیص‌های پیش از تولید به‌وسیله CVS و یا آمنیوسنتز نمی‌باشد و داده‌های کمی در مورد PPV و NPV نتایج این آزمودن وجود دارد. در همین راستا مطالعه حاضر با بررسی آنالیز DNA آزاد جنینی در ١٠٤ بیمار نشان داد که PPV این آزمودن برای تریزومی‌های ۱۳، ۲۱ و مونوزومی X ۱۰۰ درصد می‌باشد. در مطالعه دیگری Willems و همکاران با مطالعه بر روی 10000 نفر کاندید انجام آنالیز DNA آزاد جنینی به این نتیجه رسیدند که این آزمودن در تشخیص تریزومی‌های ۱۳، ۱۸، ۲۱ بسیار قابل اعتماد بوده و PPV در هر دو جمعیت پرخطر و کم‌خطر بسیار بالا است (٨). Zhang و همکاران در یک مطالعه بزرگ بر روی ١٤٦٩٥٨ زن باردار به ارزیابی عملکرد بالینی NIPT در تشخیص تریزومی ۲۱، ۱۸، ۱۳ پرداختند. نتایج قطعی نیز براساس کاریوتایپ یا معاینه بالینی تعیین شدند. حساسیت کلی NIPT به‌دست آمده برای تریزومی های ۲۱، ۱۸، ۱۳ به ترتیب ۹۹۵/۹۵ درصد، ۱۰۰ درصد و ۹۸/۲٤ درصد بود. اختصاصت گزارش شده برای تریزومی‌های ۲۱، ۱۸، ۱۳ نیز به ترتیب عبارت بودند از: ۹۹/۹۵ ۹۹,۹۵ درصد، ۹۹/۹٦ درصد و ۹۹/۹۵ درصد که اختلاف معناداری بین این دو فاکتور مهم در رابطه با جمعیت پرخطر و کم‌خطر دیده نشد. PPV آزمودن برای تریزومی‌های ۲۱، ۱۸، ۱۳ به ترتیب ۹۲/۱۹ درصد، ۳۲/۸٤ درصد، ۷٦/٦۱ درصد اعلام شد. در رابطه با تشخیص تریزومی ۲۱ در بارداری‌های پرخطر و کم‌خطر نیز PPV به ترتیب ۹٤/۱۲ درصد و ۸۱/۳٦ درصد به دست آمد (۱۵).

براساس نتایج این مطالعه به نظر می‌رسد که اعتبارسنجی اولیه عملکرد خوبی از NIPT را به تصویر می‌کشد و این تکنیک در غربالگری تریزومی ۲۱ می‌تواند حساسیت و اختصاصت بالایی را در هر دو جمعیت کم‌خطر و پرخطر به‌طور برابر

www.SID.ir

Archive of SID

فراهم کند اما به هر حال کاهش PPV در گروه کم‌خطر به دلیل شیوع پایین‌تر آن در این جمعیت دوباره تائید کرد که NIPT نباید به‌عنوان یک آزمایش تشخیصی قطعی مورداستفاده قرار گیرد و تائید آزمودن با آزمایش تهاجمی همچنان نیاز است. نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه Zhang و همکاران قدری با نتایج مطالعه ما متفاوت می‌باشد (۱۵). در واقع PPV آزمودن آنالیز DNA آزاد جنینی در رابطه با تمامی ناهنجاری‌های ژنتیکی مورد بررسی در مطالعه حاضر بالاتر گزارش گردید. از مهم‌ترین علل این تفاوت می‌توان به جامعه آماری بسیار بالای مطالعه Zhang اشاره نمود. افزایش چند برابری شرکت‌کنندگان در این مطالعه مسلماً باعث افزایش دقت و کیفیت آمار به‌دست‌آمده خواهد شد و اطلاعات دقیق‌تری را به نمایش خواهد گذشت که این نکته می‌تواند به‌عنوان یکی از نقاط ضعف مطالعه حاضر در نظر گرفته شود؛ اما درمجموع هر دو مطالعه عملکرد بالینی خوب این آزمودن غیرتهاجمی را نشان می‌دهند.

در این مطالعه، در رابطه با اثر عوامل خطر بر وقوع ناهنجاری‌های کروموزومی تنها وجود ارتباط مثبت معنادار بین سابقه آنومالی نوزاد و مونوزومی X مشاهده گردید. در تضاد با یافته‌های ما Yang و همکاران در یک مطالعه مورد-شاهدی مبتنی بر جمعیت نشان دادند که بین مصرف هم‌زمان سیگار و استفاده از قرص‌های جلوگیری از بارداری با افزایش شانس داشتن نوزاد مبتلابه تریزومی ۲۱ ارتباط محکمی وجود دارد. مصرف سیگار به‌تنهایی نیز شانس ابتلای جنین به تریزومی ۲۱ را افزایش می‌دهد اما این تأثیر از مصرف هم‌زمان آن با قرص‌های ضدبارداری کمتر می باشد (۱۶). در حالی که داده‌های مطالعه حاضر ارتباطی بین مصرف سیگار و ابتلای جنین به تریزومی ۲۱ را نشان نداد. به هر حال Yang و همکاران تنها بیماران مبتلابه تریزومی ۲۱ را مورد مطالعه قرار دادند در حالی که مطالعه ما صرفاً مادران با خطر بالا برای اختلالات ژنتیکی را مورد بررسی قرار داده است. براساس دانش ما تاکنون در مطالعات NIPT به بررسی ارتباط بین ریسک برگ خریدها و ابتلا به تریزومی‌ها پرداخته نشده و مطالعه حاضر از این لحاظ اولین مطالعه صورت گرفته است بنابراین این موضوع می‌تواند به‌عنوان نقطه قوت این مطالعه در نظر گرفته شود.

به‌طور خلاصه یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که PPV آزمودن NIPT با استفاده از DNA آزاد جنینی در سرم مادر برای تریزومی‌های ۱۳، ۲۱ و مونوزومی X صد در صد می‌باشد هرچند در رابطه با تریزومی ۱۸ به دلیل عدم یافتن مورد در آزمودن‌ها امکان بررسی این متغیر فراهم نشد. در مجموع به نظر می‌رسد که آزمودن NIPT با استفاده از DNA آزاد جنینی در سرم مادر ابزار بسیار ارزشمندی برای کمک به افرادی است که تمایل به کسب اطلاع از سلامت جنین خود قبل از تولد را دارند بدون اینکه جنین شان در معرض خطر سقط با آمنیوسنتز و CVS قرار گیرد؛ اما در بالین باید به این نکته توجه شود که نتایج غیرطبیعی این آزمودن نمی‌تواند مطرح‌کننده تشخیص قطعی باشد و بعد از یک آزمودن NIPT غیرطبیعی حتماً باید آزمایش‌های ژنتیکی تشخیصی جهت تائید نهایی انجام شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از کلیه بیماران شرکت‌کننده در این پژوهش و کارکنان آزمایشگاه خصوصی پاتوبیولوژی بندرعباس تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

تأییدیه اخلاقی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دکتری عمومی با عنوان بررسی ارزش اخباری مثبت تست پیش از تولد غیرتهاجمی (NIPT) برای ناهنجاری‌های کروموزومی در زنان باردار کاندید روش‌های تهاجمی در شهر بندرعباس مصوب جلسه شورای پژوهشی مورخ ۹۸/۰۷/۰۶ و جلسه کمیته اخلاق

www.SID.ir

Archive of SID

دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان با کد اخلاق HUMS.REC.1398.4431 است.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تضاد منافعی ندارند.

سهم نویسندگان

الهام کاظمی‌جهرمی (نویسنده اول) ارائه ایده، مدیریت انجام پژوهش ۲۵ درصد؛ انسیه صالحی (نویسنده دوم) نگارش مقاله ۲۰ درصد؛ شعله نمازی (نویسنده سوم) تحلیلگر آماری (۱۵ درصد)، مهسا محمدی‌مرام (نویسنده چهارم) جمع‌آوری داده (۱۵ درصد)؛ مریم عزیزی‌کوتنائی (نویسنده پنجم و مسئول) مدیریت انجام پژوهش، اصلاح مقاله ۲۵ درصد.

حمایت مالی

این مقاله با حمایت مالی معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان انجام شده است.

References

1. Ogilvie C, Akolekar R. Pregnancy loss following amniocentesis or CVS sampling-time for a reassessment of risk. J Clin Med. 2014; 3(3):741-6. DOI: 10.3390/jcm3030741
2. Bakker M, Birnie E, Robles de Medina P, Sollie KM, Pajkrt E, Bilardo CM. Total pregnancy loss after chorionic villus sampling and amniocentesis: A cohort study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017; 49:599-606 DOI: 10.1002/uog.15986
3. Costa D, Grau J, Espinet B, Arias A, Gómez C, López-Guerra M, et al. Conventional and molecular cytogenetic studies to characterize 2 complex variant Philadelphia translocations in patients with chronic myeloid leukemia. Oncol Lett. 2019; 17(6):5705-10. DOI: 10.3892/ol.2019.10245
4. Pös O, Budiš J, Szemes T. Recent trends in prenatal genetic screening and testing. F1000Res. 2019; 8. DOI: 10.12688/f1000research.16837.1
5. Neufeld-Kaiser WA, Cheng EY, Liu YJ. Positive predictive value of non-invasive prenatal screening for fetal chromosome disorders using cell-free DNA in maternal serum: Independent clinical experience of a tertiary referral center. BMC Med. 2015; 13:129. DOI: 10.1186/s12916-015-0374-8
6. Norwitz ER, Levy B. Noninvasive prenatal testing: the future is now. Rev Obstet Gynecol. 2013; 6(2):48. DOI: 10.3909/riog0201
7. Pös O, Biró O, Szemes T, Nagy B. Circulating cell-free nucleic acids: characteristics and applications. Eur J Hum Genet. 2018; 26(7):937-45. DOI: 10.1038/s41431-018-0132-4
8. Willems P, Dierickx H, Segers N, Castenmiller C, Verschueren S, DeBoulle K, et al. High positive predictive value (PPV) of cell-free DNA (cfDNA) testing in a clinical study of 10,000 consecutive pregnancies. J Mol Biomark Diagn. 2016: 28. 5-7. DOI: 10.4172/2155-9929.1000285
9. Boggian F, Pinto A, Silvestre M, Jaime J, e Silva K, Silva C. Noninvasive pre-natal diagnosis of sex by maternal cell-free plasma fetal DNA analysis. Genet Mol Res. 2020; 19(2):1-6. DOI: 10.4238/gmr18559
10. Kadivar A, Hassanpour H, Mirshokraei P, Azari M, Gholamhosseini K, Karami A. Detection and quantification of cell-free fetal DNA in ovine maternal plasma; use it to predict fetal sex. Theriogenology. 2013; 79(6):995-1000. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2013.01.027

www.SID.ir

Archive of SID

11. Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaides KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell–free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. AJOG. 2012; 206(4):322. e1. e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.01.029

12. Porreco R, Garite T, Maurel K, Marusiak B, Ehrich M, Boom D, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal trisomies 21, 18, 13 and the common sex chromosome aneuploidies from maternal blood using massively parallel genomic sequencing of DNA. Am J Obstet Gynecol. 2014; 211(4):365.e1-12. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.03.042

13. Akhlagh Doust M, Chaichian S. Comparison of noninvasive prenatal testing of cell-free DNA in maternal blood and amniocentesis for evaluation of aneuploidy. Medical Sciences. 2020; 30(1):75-81. [Persian] DOI: 10.29252/iau.30.1.75

14. Akbari M, Mirmazloumi S, Garshasbi M, Talari Z, Sadeghi F. Specificity and Sensitivity of NIPT for Prenatal Screening of Down Syndrome in 100 Pregnant Women from Tonekabon, Iran. Med Clin Rev. 2018; 4(1):3. DOI: 10.21767/2471-299X.1000066

15. Willems P, Dierickx H, Vandenakker E, Bekedam D, Segers N, Deboulle K, et al. The first 3,000 non-invasive prenatal tests (NIPT) with the harmony test in Belgium and the Netherlands. Facts Views Vis Obgyn. 2014; 6(1):7-12. PMID: 25009720

16. Chetty S, Garabedian MJ, Norton ME. Uptake of noninvasive prenatal testing (NIPT) in women following positive aneuploidyscreening. Prenat Diagn. 2013; 33(6):542-6. DOI: 10.1002/pd.4125

17. Zhang H, Gao Y, Jiang F, Fu M, Yuan Y, Guo Y, et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146 958 pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015; 45(5):530-8. DOI: 10.1186/s13039-019-0441-5

18. Yang Q, Sherman SL, Hassold TJ, Allran K, Taft L, Pettay D, et al. Risk factors for trisomy 21: Maternal cigarette smoking and oral contraceptive use in a spopulation-based case-control study. Genet Med. 1999; 1(3):80-8. DOI: 10.1097/00125817-199903000-00004

www.SID.ir

Archive of SID

Positive predictive value (PPV) of non-invasive prenatal testing (NIPT) for chromosomal abnormalities in pregnant women candidates for invasive methods

Elham Kazemi Jahromi[1] Ensieh Salehi[2] Shole Namazi[3] Mahsa Mohammadi Maram[4]
Maryam Azizi Kutenaee[2*]

1. Department of Pathology, Facultyof Medicine, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.
2. Department of Gynecology, Facultyof of Medicine, Fertility and Infertility Research Center, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.
3. Department of General Courses, Facultyof of Medicine, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.
4. MD student, Facultyof of Medicine, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.

Abstract

Introduction: Recently, in prenatal screening, the non-invasive method of using free fetal DNA has attracted a lot of attention. However, there is a little data on the positive predictive value (PPV) of the test. Therefore, the present study was conducted to examine the PPV of the test.

Method: In this retrospective descriptive-analytical study, 104 pregnant women who voluntarily underwent Cell Free DNA Testing due to aneuploidy-based ultrasound findings, trisomy pregnancy history, abnormal results of the first or second or combined trimester screening test were included in the study. The tests were performed in a private pathobiology laboratory in Bandar Abbas between July 2016 and March 2017. Data were collected using a standardized questionnaire and analyzed using SPSS vre. 21 software and Ki-square and independent t- tests.

Results: The data obtained from the Cell Free DNA test in pregnant women showed one case of trisomy 13, three cases of trisomy 21 and one case of monosomy X. After performing the final diagnostic test using amniocentesis, the positive predictive value of the test was 100% for trisomy 13, 21, and monosomy X. However, it was not possible to examine trisomy 18 due to the lack of cases with this abnormality in the tests.

Conclusion: The findings showed high positive predictive value (PPV) of non-invasive Cell Free DNA testing for trisomy 13, 21, and monosomy X. Therefore, it seems that this test can be suggested as a non-invasive method in screening of chromosomal abnormalities in pregnant women.

Keywords: NIPT, PPV, Trisomy, Monosomy.

Original Article
Received: 23 Aug 2020 Accepted: 6 Oct 2020

Citation: KazemiJahromi E, Salehi E, Namazi SH, Mohammadi Maram M, Azizi KutenaeeM. Positive predictive value of non-invasive prenatal testing (NIPT) for chromosomal abnormalities in pregnant women candidates for invasive methods. JPM.2020; 7(3):53-61.

Correspondence: Maryam Azizi Kutenaee, MD, Gynecology and Obstetrics- Fellowship in IVF, Fertility and Infertility Research Center, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.
Tel:+98 9155631841 Email: maryamazizikut86@gmail.com ORCID: 0000-0003-4881-6618

www.SID.ir