

## ارزش تشخیصی Combined test در غربالگری سندرم داون و تریزومی ۱۸ در هفته‌های ۱۴-۹ حاملگی

دکتر زهرا شهشهان<sup>۱</sup>، نهال اعظمی<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

#### چکیده

**مقدمه:** جهت غربالگری ناهنجاری‌های جنین از روش‌های مختلفی استفاده می‌شود. با توجه به این که در کشور ما تنها تا هفته‌ی ۱۷ لقاح امکان انجام سقط‌درمانی وجود دارد، روش‌هایی که در سه ماهه‌ی اول قادر به تشخیص ناهنجاری‌ها هستند، مناسب می‌باشند. هدف از این مطالعه، بررسی ارزش تشخیصی Combined test که انجام آن در سه ماهه‌ی اول امکان‌پذیر است، در غربالگری سندرم داون و تریزومی ۱۸ بود.

**روش‌ها:** این مطالعه از نوع مقطعی و توصیفی بود که بر روی ۳۸۰ نفر از زنان باردار بالای ۳۵ سال که در هفته‌های ۹-۱۴ بارداری بودند و به درمانگاه‌های مامایی بیمارستان‌های شهید بهشتی و الزهرای (س) اصفهان مراجعه کردند، انجام شد. سونوگرافی و آزمایش خون تمام بیماران در مراکز واحد انجام گردید. Combined test توسط نرم‌افزار آلفا آنالیز شد. طی این آنالیز جمعیت نمونه به گروه‌های کم خطر و پر خطر برای سندرم داون و تریزومی ۱۸ تقسیم‌بندی شدند. گروه‌های با خطر بالا تحت آمیونوسنتز قرار گرفتند و جمعیت کم خطر از نظر بروز ناهنجاری پس از تولد فرزندانشان پیگیری شدند.

**یافته‌ها:** بر اساس این مطالعه حساسیت Combined test برای سندرم داون ۱۰۰ درصد و ویژگی آن ۹۶/۴ درصد محاسبه شد. این مشخصات برای تریزومی ۱۸ به ترتیب ۷۵ و ۱۰۰ درصد بود. بر اساس مطالعه‌ی ترکیبی، حساسیت این آزمون برای هر دو آنومالی مورد مطالعه ۹۴ درصد و ویژگی آن ۹۶ درصد بود.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به حساسیت و ویژگی بالای Combined test در غربالگری سندرم داون و تریزومی ۱۸ می‌توان با اطمینان بالا از این تست در سه ماهه‌ی اول بارداری برای تشخیص این ناهنجاری‌ها استفاده کرد و در موارد مورد نیاز بارداری را خاتمه داد و از به دنیا آمدن نوزادان معلول جلوگیری نمود.

**واژگان کلیدی:** Combined test، سندرم داون، تریزومی ۱۸

**ارجاع:** شهشهان زهرا، اعظمی نهال. ارزش تشخیصی Combined test در غربالگری سندرم داون و تریزومی ۱۸ در هفته‌های

۹-۱۴ حاملگی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۳۱): ۴۰۷-۴۰۰

اجتماعی و فرهنگی زیادی برای خانواده‌ها و جامعه در پی دارد، بنابراین تشخیص زودرس آن‌ها در سه ماهه‌ی اول بارداری و در نتیجه ختم این گونه

#### مقدمه

از آنجایی که ناهنجاری‌های مادرزادی نظیر سندرم داون و تریزومی‌ها (۱۳، ۱۸ و ۲۱) بار اقتصادی،

\* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای مرفه‌ای در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- دانشیار، گروه زنان و مامایی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: shahshahan@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر زهرا شهشهان

بارداری‌ها می‌تواند از عوارض این ناهنجاری‌ها جلوگیری کند.

غربالگری در زمان‌های مختلف بارداری و با روش‌های گوناگونی انجام می‌شود. یکی از این روش‌ها Quadruple marker test است که در سه ماهه‌ی دوم بارداری انجام می‌گردد (۱). یکی دیگر از روش‌های تشخیصی Combined test است که در سه ماهه‌ی اول بارداری انجام می‌شود. در این تست میزان NT (Nuchal translucency)، PAPP-A، (Pregnancy-associated plasma protein-A) و Free beta-HCG (Human chorionic gonadotropin) در هفته‌های ۱۱ تا ۱۳ بارداری جهت تعیین خطر ابتلا به ناهنجاری‌ها تعیین می‌شود (۱). Full integrated test از جمله روش‌های دیگر است که NT و PAPP-A را در هفته‌های ۱۰ تا ۱۳ اندازه‌گیری می‌کند و نتیجه‌ی آن توسط AFP (Alpha-Fetoprotein)، uE3 (Unconjugated estriol)، HCG و Inh A در هفته‌های ۱۵ تا ۱۸ پیگیری می‌شود (۱).

Serum integrated test نیز روش دیگری است که شامل تمام ارزیابی‌های آزمایشگاهی Full integrated test می‌باشد، ولی مداخلات سونوگرافیک در این آزمون شرکت ندارد (۱). Stepwise sequential testing روش دیگری است که بررسی‌های آزمایشگاهی سه ماهه‌ی اول را که در Integrated screen انجام می‌شود، پیشنهاد می‌کند و سپس انجام CVS (Chorionic villus sampling) را در مادرانی که بر اساس نتایج به دست آمده در گروه پرخطر قرار دارند، توصیه می‌کند. در این روش برای افرادی که در گروه کم‌خطر هستند، سایر تست‌های آزمایشگاهی سه ماهه‌ی دوم در Integrated test.

انجام می‌شود (۱).

Contigent test مادران را از نظر خطر در سه گروه قرار می‌دهد. گروه اول کسانی هستند که پس از آزمایش‌های Combined test سه ماهه‌ی اول در گروه بسیار پرخطر قرار گرفته‌اند و انجام سریع روش‌های تهاجمی تشخیصی برای آن‌ها توصیه می‌شود. گروه بعدی افراد با خطر کم هستند که به انجام آزمون‌های دیگر نیاز ندارند و دسته‌ی آخر مادران با خطر متوسط (Intermediate risk) هستند که باید مبادرت به انجام تست‌های سه ماهه‌ی دوم کنند (۱). Combined test یک تست غربالگری است که اجزای آن شامل NT، PAPP-A و Free beta-HCG می‌باشد. این آزمون تا هفته‌ی ۱۴ بارداری انجام می‌شود (۱).

حساسیت Combined test در یک مطالعه ۸۵ درصد و میزان مثبت کاذب (False positive rate) یا FPR آن ۵ درصد به دست آمده است. این مقادیر برای Integrated test به ترتیب ۹۰ و ۲ درصد و برای Step-wise sequential screening به ترتیب ۹۵ و ۵ درصد به دست آمد (۲).

در مطالعه‌ای که بر روی ۲۰۱۰ مادر باردار تک‌قلو انجام شد، از Free beta HCG و PAPP-A به عنوان ارزیابی‌های آزمایشگاهی و از NT جهت معیار سونوگرافیک به عنوان عوامل تعیین‌کننده‌ی خطر بروز تریزومی ۱۳، ۱۸ و ۲۱ استفاده کردند. در جمعیت نمونه‌ی زنان بالای ۳۵ سال حساسیت آزمون ۹۲ درصد به دست آمد. در این مطالعه FPR برای سندرم داون ۱۴/۲ درصد و برای تریزومی ۱۸، ۱/۶ درصد بود. این مقادیر برای مادران کمتر از ۳۵ سال نیز محاسبه شد و حساسیت این تست در این گروه

دستی کوتاه دارند. مشکلات قلبی در این افراد شایع است. کلیه‌های نعل اسبی، عدم تشکیل رادیال، هرنی و Imperforate anus از مشخصات دیگر این افراد است (۹).

غربالگری سه ماهه‌ی اول بارداری جهت تشخیص سندرم داون اولین بار در سال ۱۹۹۰ توسط بنیاد طب جنینی (Fetal Medicine Foundation) یا FMF (Londen آغاز شد و در سال ۲۰۰۲، FMF شاخه‌ی آلمان شروع به این غربالگری نمود و سپس هر دو مرکز با هم ادغام شدند و نرم‌افزار مخصوص برای این غربالگری به دست آمد (۱۰).

برای انجام غربالگری، حساسیت Step-wise sequential test نسبت به سایر روش‌ها بیشتر است. با این همه آزمایش مناسب برای جامعه‌ی ما باید در ۳ ماهه‌ی اول انجام شود تا در صورت وجود ناهنجاری، امکان سقط درمانی وجود داشته باشد؛ چرا که با توجه به شرایط مذهبی و قانونی کشور ما تنها تا هفته‌ی ۱۷ از لقاح و ۱۹ از LMP (Last menstrual period) اجازه‌ی سقط درمانی داده می‌شود. به علاوه، آزمایش مورد نظر باید قدرت تشخیصی بالایی داشته باشد تا استفاده از روش‌های تهاجمی را به حداقل برساند. پیگیری و انجام آزمایش‌های Integrated و Step-wise تا ۳ ماهه‌ی دوم طول می‌کشد، در نتیجه برای ما مناسب نیست.

همان طور که گفته شد Combined test یک تست غربالگری است که بهترین زمان انجام آن هفته‌های ۹ تا ۱۴ بارداری است و از حساسیت خوبی برخوردار است، ولی میزان حساسیت آن در جوامع مختلف نتایج متفاوتی داشته است. در این مطالعه، حساسیت Combined test بررسی شد تا در صورتی

۱۰۰ درصد و FPR آن ۵/۱ درصد برای سندرم داون و ۱/۹ درصد برای تریزومی ۱۸ به دست آمد (۳).

در مطالعه‌ای دیگر در هلند حساسیت Combined test ۷۵/۹ درصد و FPR آن ۳/۳ درصد بود. ارزیابی‌های مشابه در مرکزی در لندن، میزان حساسیت را ۹۰ درصد با FPR ۳ درصد گزارش کرده است (۴).

بیماری سندرم داون یا تریزومی ۲۱ برای اولین بار توسط یک پزشک انگلیسی به نام John Langdon Down در سال ۱۸۶۵ کشف شد (۵). سندرم داون یک بیماری ژنتیکی است که در نزدیک به ۱ در هر ۸۰۰ تولد اتفاق می‌افتد و شایع‌ترین تریزومی غیر کشنده است. به همین دلیل بیشترین غربالگری ژنتیک را به خود جذب کرده است. در ۹۵ درصد موارد نتیجه‌ی یک Meiotic nondisjunction کروموزوم ۲۱ می‌باشد و اغلب در گامت باعث پیدایش کاریوتیپ (۲۱، +۴۷) می‌شود (۶). خطر Non disjunction با افزایش سن مادر افزایش می‌یابد؛ به طوری که میزان بروز سندرم داون در یک مادر ۳۵ ساله ۱ در ۳۸۴ تولد است، ولی این میزان در مادر ۳۶، ۳۷ و ۴۰ ساله به ترتیب ۱ در ۳۰۱، ۱ در ۲۲۷ و ۱ در ۱۰۶ تولد است (۷).

از علائم و مشخصات بیمار مبتلا به سندرم داون می‌توان به عقب ماندگی ذهنی، تأخیر در رشد، ابتلای زودرس به بیماری آلزایمر، مشکلات مادرزادی قلبی، از دست دادن شنوایی و مشکلات چشمی اشاره کرد (۸).

تریزومی ۱۸ نام دیگر آن Edwards syndrome می‌باشد که در ۱ در هر ۸۰۰۰ تولد اتفاق می‌افتد. ابتلا به این تریزومی نیز همانند داون با افزایش سن مادر افزایش می‌یابد. این افراد اکسیپوت برجسته، گوش‌های تغییر شکل داده، دهان کوچک و چین کف

که این آزمایش ارزش تشخیصی مناسب داشت با اطمینان بیشتر از آن در غربالگری استفاده شود.

### روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه‌ی مقطعی و توصیفی با حجم نمونه‌ی حداقل ۱۳۶ نفر بود. در این مطالعه کل زنان واجد شرایط مراجعه کننده به درمانگاه‌های مامایی بیمارستان‌های شهید بهشتی و الزهراء (س) اصفهان مورد مطالعه قرار گرفتند. طی مدت مطالعه برخی از افراد از مطالعه خارج شدند و جمعیت نهایی شامل ۳۸۰ نفر از زنان باردار بالای ۳۵ سال در هفته‌های ۹ تا ۱۴ بارداری بودند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بالای ۳۵، سن بارداری در زمان مراجعه ۹ تا ۱۴ هفته و بارداری تک قلو بود. در ابتدا شرایط مطالعه به طور کامل برای تمامی بیماران توضیح داده شد و از آن‌ها رضایت‌نامه‌ی کتبی گرفته شد.

سونوگرافی و آزمایش خون تمام بیماران در مراکز واحد انجام شد. آنالیز Combined test توسط نرم‌افزار آلفا انجام شد. این آنالیز بر اساس داده‌های جمعیت‌های مختلف طراحی شده است و طی این آنالیز جمعیت نمونه به گروه‌های کم خطر و پر خطر برای سندرم داون و تریزومی ۱۸ تقسیم‌بندی شدند. گروه‌های با خطر بالا تحت آمیوستنتز قرار گرفتند و جمعیت کم خطر از نظر بروز ناهنجاری در فرزندانشان پیگیری شدند.

### یافته‌ها

در این مطالعه ۳۸۰ نفر از زنان باردار بالای ۳۵ سال که در هفته‌های ۹ تا ۱۴ بارداری بودند، بررسی شدند.

میانگین سنی زنان مورد مطالعه ۴۰/۱ سال بود. پس از انجام Combined test برای مادرانی که نتیجه‌ی آزمایش، آن‌ها را در گروه پر خطر قرار می‌داد، آمیوستنتز انجام شد و گروه دیگر پس از تولد نوزاد مورد پیگیری قرار گرفتند.

از مجموع ۳۸۰ نفر، ۳۰ نفر در گروه پر خطر بودند و از میان این افراد، ۲۷ نفر در گروه پر خطر برای سندرم داون و ۳ نفر در گروه پر خطر برای تریزومی ۱۸ قرار گرفتند. پس از انجام آمیوستنتز ۱۳ نفر از ۲۷ نفر دارای کاریوتایپ طبیعی بودند و برای سایرین تشخیص سندرم داون و تریزومی ۱۸ مطرح گردید. ۱۴ نفر از ۲۷ نفر تریزومی ۲۱ داشتند که تحت سقط درمانی قرار گرفتند.

از ۳۵۳ نفر که بر اساس آزمایش در گروه کم خطر قرار گرفتند، در بررسی پس از تولد تشخیص سندرم داون برای هیچ کدام مطرح نگردید. بر اساس این داده‌ها حساسیت این آزمون غربالگری، برای سندرم داون ۱۰۰ درصد، ویژگی آن ۹۶/۴ درصد، ارزش اخباری مثبت آن (Positive predicted value یا PPV) ۵ درصد و ارزش اخباری منفی آن (Negative predictive value یا NPV) ۱۰۰ درصد بود. FPR آن معادل ۳/۵ درصد و میزان منفی کاذب (False negative rate یا FNR) صفر درصد محاسبه گردید.

از ۳ نفری که Combined test آن‌ها را در گروه پر خطر برای تریزومی ۱۸ قرار داد، پس از انجام آمیوستنتز هر ۳ نفر دارای کاریوتایپ غیر طبیعی بودند و از ۳۷۷ نفری که بر اساس آزمایش در گروه کم خطر قرار گرفتند، تنها ۱ نفر قبل از اتمام دوران جنینی سقط گردید که پس از بررسی، تشخیص

در مطالعه‌ای دیگر، حساسیت تخمین زده شده ۸۵ درصد و FPR آن ۵ درصد گزارش شد (۱۴). در مطالعه‌ای که بر روی ۵۶۳۷۶ زن حامله‌ی تک قلو انجام شد، خطر بروز تریزومی ۱۳، ۱۸ و ۲۱ بر اساس سن مادر و اندازه‌ی Nuchal translucency و مارکرهای سرم مادری محاسبه شد (Combined). در این مطالعه FPR برای پیش‌بینی سندرم داون ۳ درصد تخمین زده شد. این رقم در بررسی ترکیبی بر روی تریزومی ۱۳ و ۱۸، ۰/۲ درصد بود (۱۵). مطالعه‌ای مشابه در انگلستان انجام شد که در آن FPR و حساسیت (Detection rate یا DR) برای تریزومی ۱۳، ۱۸ و ۲۱ محاسبه گردید. در این مطالعه DR و FPR برای سندرم داون به ترتیب ۹۰ و ۳ درصد و برای تریزومی ۱۸، ۹۱ و ۰/۲ درصد به دست آمد (۱۶).

در مطالعه‌ی ما، میزان DR برای تریزومی ۱۸ پایین‌تر و برای سندرم داون بالاتر از سایر مطالعات بود.

در یک مطالعه طی دو سال از نمونه‌ی پلاسمای ۲۰۲۹۳ زن باردار تک قلو در هلند جهت اندازه‌گیری Free beta HCG و PAPP-A استفاده شد. Nuchal translucency در هفته‌های ۱۰ تا ۱۴ اندازه‌گیری گردید. تست زمانی مثبت در نظر گرفته شد که خطر محاسبه شده برای وقوع سندرم داون حداقل ۱ در ۲۵۰ بود. پس از اتمام مطالعه، حساسیت Combined test برای این جامعه ۷۵/۹ درصد با میزان مثبت کاذب ۳/۳ درصد محاسبه گردید (۴).

مطالعه‌ی دیگری میزان DR غربالگری را بر اساس Combined test در هفته‌های مختلف بارداری محاسبه کرده است. بر پایه‌ی این مطالعه، غربالگری

تریزومی ۱۸ برای وی مطرح شد. با توجه به این داده‌ها برای تریزومی ۱۸ حساسیت این آزمون، ۷۵ درصد، ویژگی آن ۱۰۰ درصد، PPV آن ۱۰۰ درصد و NPV آن ۹۹ درصد به دست آمد. FNR و نیز به ترتیب صفر و ۳۳ درصد به دست آمد. میزان ارزش تشخیصی این تست برای هر دو ناهنجاری به طور هم‌زمان محاسبه شد که حساسیت آن ۹۴ درصد، ویژگی آن ۹۶ درصد، PPV ۵۶ درصد و NPV ۹۹/۷ درصد بود. به علاوه، FPR و FNR آن به ترتیب ۳ و ۵ درصد بود.

### بحث

خطر تولد نوزادی با آنومالی‌های جنینی و یا عیوب ساختاری برای هر فرد باردار ۳ تا ۵ درصد است. با این حال افزایش بروز این اختلالات به خصوص سندرم داون هم‌زمان با افزایش سن مادر امری است که از حدود ۴۰ سال پیش تشخیص داده شده است (۱۱).

در حال حاضر در امریکا حدود ۳۵۰۰۰۰ نفر به این بیماری مبتلا می‌باشند (۶). با توجه به این که ما آمار دقیقی نداریم اگر میزان شیوع در کشور خودمان را معادل کشور امریکا در نظر بگیریم، حدود یک صد هزار نفر مبتلا به سندرم داون در کشور ما زندگی می‌کنند (۱۲).

با توجه به هزینه‌های اجتماعی و خانوادگی که تولد یک نوزاد غیر طبیعی در بر دارد، این مطالعه جهت ارزیابی ارزش تشخیصی غربالگری Combined test انجام گردید.

در مطالعه‌ای که در همین زمینه در استرالیا انجام شد، FPR برای این تست در حدود ۳/۵ درصد و FNR ۱ در ۲۲۲۷ تخمین زده شد (۱۳).

در مطالعه‌ای که در چین انجام شد، در بین ۲۹۹۰ زن، که ۵۷ نفر آن‌ها حاملگی دو قلو داشتند و ۳۱ درصد از آن‌ها بیشتر از ۳۵ سال داشتند، ۶/۱ درصد جنین‌ها Screen-positive شدند. PPV تست ۱۶/۷ درصد گزارش شد. نتایج تست نشان داد که Combined test در سه ماهه‌ی اول برای جامعه‌ی چین بسیار مناسب است (۱۸).

لازم به ذکر است که به دلیل کم بودن جمعیت نمونه نسبت به سایر مطالعات و به دلیل عدم دسترسی به تعداد بیشتری از مادران واجد شرایط جهت ورود به مطالعه، ارزش تشخیصی در این طرح بالاتر از موارد مشابه در سایر مطالعات به دست آمد.

### نتیجه‌گیری

با توجه به حساسیت و ویژگی بالای این آزمون در غربالگری سندرم داون و تریزومی ۱۸ می‌توان با اطمینان بالا از Combined test جهت غربالگری مادران باردار استفاده کرد و ناهنجاری‌های مادرزادی را در سه ماهه‌ی اول بارداری تشخیص داد و با خاتمه دادن به حاملگی‌هایی که نیاز به ختم بارداری دارند، از به دنیا آمدن نوزادان معلول که سر بار خانواده و جامعه می‌باشند، جلوگیری نمود.

به وسیله‌ی این آزمون در هفته‌های ۹ تا ۱۰ بهتر از اندازه‌گیری مارکرها در هفته‌های ۱۰ تا ۱۴ یا ۷ تا ۸ بود. میزان مثبت کاذب این آزمایش ۳ درصد بود. حساسیت تست که در هفته‌ی ۱۲، ۸ درصد بود، زمانی که Serum markers در هفته‌ی ۹ و ارزیابی سونوگرافی در ۱۲ هفتگی انجام شد، به ۹۰ درصد افزایش یافت. نتایج نشان داد در صورتی که PAPP-A در ۹ هفتگی و Free-beta HCG در زمان Ultrasound screening در ۱۲ هفتگی انجام شود، DR ۹۲ درصد محاسبه می‌شود (۱۷).

در مطالعه‌ای که بر روی ۲۰۱۰ مادر باردار تک قلو انجام شد، از Free-beta HCG و PAPP-A به عنوان ارزیابی‌های آزمایشگاهی و از NT جهت معیار سونوگرافیک به عنوان عوامل تعیین‌کننده‌ی خطر بروز تریزومی ۱۳، ۱۸ و ۲۱ استفاده کردند. در جمعیت نمونه‌ی زنان بالای ۳۵ سال، حساسیت آزمون ۹۲ درصد به دست آمد. FPR برای سندرم داون ۱۴/۲ درصد و برای تریزومی ۱۸، ۱/۶ درصد اعلام گردید. این مقادیر برای مادران کمتر از ۳۵ سال نیز محاسبه شد. حساسیت این تست در این گروه ۱۰۰ درصد با FPR ۵/۱ درصد برای سندرم داون و ۱/۹ درصد برای تریزومی ۱۸ به دست آمد (۳).

### References

1. Canick JA, Wilkins-Haug L, Barss VA, Messerlian GM. Laboratory issues related to maternal serum screening for Down syndrome [Online] 2012. Available from: URL: <http://utdol.com/online/content/topic.do?topicKey=antenatl/12590&view>
2. Canick JA, Wilkins L, Barss VA, Messerlian GM, Farina A. First trimester and integrated screening for Down syndrome and trisomy 18 [Online] 2012. Available from: URL: <http://www.uptodate.com/contents/first-trimester-combined-test-and-integrated-tests-for-screening-for-down-syndrome-and-trisomy-18>.
3. Orlandi F, Damiani G, Hallahan TW, Krantz DA, Macri JN. First-trimester screening for fetal aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10(6): 381-6.
4. Wright D, Spencer K, Kagan KK, Topping N, Petersen OB, Christou A, et al. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*

- 2010; 36(4): 404-11.
5. Simpson JL. Genetic counseling and prenatal diagnosis. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, editors. *Obstetrics: normal and problem pregnancies*. 5<sup>th</sup> ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2007. p. 187-219.
  6. Hoffman B, Horsager R, Roberts S, Rogers V. *Williams obstetrics*. 23<sup>th</sup> ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011. p. 268.
  7. Schreinemachers DM, Cross PK, Hook EB. Rates of trisomies 21, 18, 13 and other chromosome abnormalities in about 20 000 prenatal studies compared with estimated rates in live births. *Hum Genet* 1982; 61(4): 318-24.
  8. Farndon PA, Kilby MD. Genetics, risks and genetic counseling. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, editors. *High risk pregnancy*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2005. p. 43-63.
  9. Schneider AS, Mennuti MT, Zackai EH. High cesarean section rate in trisomy 18 births: a potential indication for late prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140(4): 367-70.
  10. Schmidt P, Hormansdorfer C, Staboulidou I, Hillemanns P, Scharf A. Using "Degree of Extremeness" instead of "Multiples of Median" in first trimester risk assessment for Down syndrome-an improved method or just a gimmick in face of political motivations? *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278(2): 119-24.
  11. Bower C, Rudy E, Ryan A, Callaghan A, Quick J, Cosgrove P. Report of the birth defects registry of western Australia 1980-2009 [cited 2010 Dec]; Available from: URL: [kemh.health.wa.gov.au/services/register.../2010\\_Annual\\_Report.pdf](http://kemh.health.wa.gov.au/services/register.../2010_Annual_Report.pdf)
  12. Pour Javad M, Dadgar S, Shakeri MT, Mahmoudi M. Evaluation of triple test results and determining the median of serum markers for early diagnosis of first-trimester congenital anomalies. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2010; 13(1): 21-6.
  13. O'Leary P, Breheny N, Dickinson JE, Bower C, Goldblatt J, Hewitt B, et al. First-trimester combined screening for Down syndrome and other fetal anomalies. *Obstet Gynecol* 2006; 107(4): 869-76.
  14. Canick JA, Lambert-Messerlian GM, Palomaki GE, Neveux LM, Malone FD, Ball RH, et al. Comparison of serum markers in first-trimester down syndrome screening. *Obstet Gynecol* 2006; 108(5): 1192-9.
  15. Kagan KO, Anderson JM, Anwandter G, Nekasova K, Nicolaides KH. Screening for triploidy by the risk algorithms for trisomies 21, 18 and 13 at 11 weeks to 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn* 2008; 28(13): 1209-13.
  16. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-HCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod* 2008; 23(9): 1968-75.
  17. Wortelboer EJ, Koster MP, Stoutenbeek P, Elvers LH, Loeber JG, Visser GH, et al. First-trimester Down syndrome screening performance in the Dutch population; how to achieve further improvement? *Prenat Diagn* 2009; 29(6): 588-92.
  18. Leung TY, Chan LW, Leung TN, Fung TY, Sahota DS, Spencer K, et al. First-trimester combined screening for trisomy 21 in a predominantly Chinese population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(1): 14-7.

## The Diagnostic Value of Combined Test for Trisomy 21 and 18 Screening in Over 35-years Old Pregnant Women in the Gestational Age of 9-14 weeks

Zahra Shahshahan MD<sup>1</sup>, Nahal Azami<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Early diagnosis of congenital anomalies and termination at early pregnancy can prevent the birth of these children. The Step-wise sequential test has the most sensitivity in this regard; but because of the religious and legal rules in our country (the abortion must be done before 17 weeks of gestation or 19 weeks of LMP), it is better to use a test that is performed in first trimester and has high sensitivity rate; so the use of invasive procedures become less. We aimed to estimate the diagnosis value of combined test (free beta-hCG, nuchal translucency, and pregnancy-associated protein A) for trisomy 21 and 18 screening.

**Methods:** In this cross sectional study, 380 pregnant women with the age of more than 35 years referred to Beheshti and Alzahra clinics (Isfahan, Iran) at the 9-14 weeks of gestation were enrolled. Combines test analysis was done with Alpha software and the sample population was divided to high- and low-risk portions for trisomy 21 and 18. The high risks went on amniocentesis and the other group followed after birth for detecting if there were any signs of syndromes manifestation.

**Findings:** For trisomy 21 (Down's syndrome), the sensitivity of combined test was 100%, and the specificity was 96.4%, with a false positive rate of 3.5%. For trisomy 18, it was 75% for the sensitivity and 100% for the specificity, with a false positive rate of 0%.

**Conclusion:** Regarding to high sensitivity and specificity of the combined test in our population compared to other societies, we can use this test with more confidence. So, diagnosing the maternal anomalies in early first trimester could be done and we could terminate pregnancies with proven trisomy 21 and 18 legally.

**Keywords:** Free beta-hCG, Nuchal translucency, Pregnancy-associated protein A, Trisomy 21 (Down's syndrome), Trisomy 18

**Citation:** Shahshahan Z, Azami N. **The Diagnostic Value of Combined Test for Trisomy 21 and 18 Screening in Over 35-years Old Pregnant Women in the Gestational Age of 9-14 weeks.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(231): 400-7

\* This paper is derived from a medical doctorate thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

1- Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Zahra Shahshahan MD, Email: shahshahan@med.mui.ac.ir