

تشخیص آنوپلوئیدی ها به وسیله آمیوسنتز در موارد

پرخطر تست غربالگری سه ماهه اول بارداری

رباب حسن زاده^{۱*}، سمیه نقی زاده^۲، سحر آذری^۲،

مهدی ابراهیم پور میرزا رضایی^۳

۱. کارشناس ارشد مامایی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد بناب، بناب، ایران.
۲. کارشناس ارشد مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، تبریز، ایران.
۳. کارشناس ارشد کتابداری و اطلاع‌رسانی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۲/۱۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۸/۱

خلاصه

مقدمه: تشخیص زودرس ناهنجاری های مادرزادی در اوایل بارداری و ختم آن ها می تواند از تولد نوزادان معلول که سربار خانواده و جامعه هستند، جلوگیری کند. مطالعه حاضر با هدف تشخیص آنوپلوئیدی ها به وسیله آمیوسنتز در موارد پرخطر تست غربالگری سه ماهه اول بارداری انجام شد.

روش کار: این مطالعه توصیفی- تحلیلی (مقطعی) در سال ۱۳۹۲ بر روی ۱۲۱ نفر از زنان بارداری که نتایج غربالگری سندرم داون و سایر آنوپلوئیدی های آن ها در تست سه ماهه اول بارداری (۱۱ هفته تا ۱۳ هفته و ۶ روز) پرخطر قید شده بود و جهت انجام آمیوسنتز (۲۰-۱۵ هفته) به بخش طب جنین بیمارستان الزهراء تبریز مراجعه کرده بودند، انجام گرفت. ابزار گردآوری داده ها پرسشنامه‌ای بود که شامل مشخصات واحد های پژوهش، اطلاعات حاصل از نتایج تست های غربالگری سه ماهه اول بارداری و اطلاعات حاصل از آمیوسنتز (نتایج کاریوتیپ جنین) بود. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۳) و آزمون های همبستگی، تست تی و آنووا انجام شد. میزان p کمتر یا مساوی ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: ۱۱ مورد از جنین ها، مبتلا به آنوپلوئیدی بودند که ۵ مورد سندرم داون، ۳ مورد تریزومی ۱۸ و یک مورد کلاین فیلتر شناسایی شد. بین افزایش خطر سندرم داون و نتایج آمیوسنتز ($p=۰/۰۰۰۱$) و بین افزایش ضخامت NT و نتایج آمیوسنتز ($p=۰/۰۴$) ارتباط آماری معنی داری وجود داشت. هیچ یک از مشخصات واحدها با نتایج غربالگری در سه ماهه اول بارداری ارتباط آماری معنی داری نداشتند ($p \geq ۰/۰۵$). سن ($p=۰/۰۳$)، تعداد زایمان ($p=۰/۰۴۷$) و تعداد فرزند زنده ($p=۰/۰۳۶$) و سابقه آنومالی در فرزند قبلی ($p=۰/۰۰۱$) با نتایج آمیوسنتز ارتباط آماری معنی داری داشت.

نتیجه‌گیری: در مطالعه حاضر آمیوسنتز از بین موارد پرخطر شناسایی شده توسط تست غربالگری سه ماهه اول بارداری، ۱۰٪ را به عنوان موارد آنوپلوئیدی تشخیص داد.

کلمات کلیدی: آمیوسنتز، آنوپلوئیدی، سندرم داون، سه ماهه اول بارداری، غربالگری

* نویسنده مسئول مکاتبات: رباب حسن زاده؛ دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد بناب، بناب، ایران. تلفن: ۰۹۱۴۱۰۷۷۴۴۳؛ پست الکترونیک:

Hassanzadehr8@gmail.com

مقدمه

ناهنجاری های مادرزادی و بیماری های ژنتیکی، زندگی ۳ درصد از نوزادان را تهدید به معلولیت و مرگ می کند (۱). در این بین، سندرم داون یا تریزومی ۲۱، از شایع ترین و شناخته شده ترین اختلالات کروموزومی به شمار می رود که میزان شیوع آن، یک کودک به ازای هر ۸۰۰ تولد می باشد که این میزان با افزایش سن مادر بیشتر می شود (۲). هرچند احتمال بروز تریزومی ۲۱ در بارداری های بالای ۳۵ سال بیشتر است، با این حال به دلیل وفور بارداری های زیر ۳۵ سال، ۷۰٪ کودکان به سندرم داون متعلق به مادران زیر ۳۵ سال مبتلا هستند، در نتیجه عده ای از متخصصین، غربالگری تمام بانوان باردار را ضروری دانسته اند (۳-۶).

تنها راه جلوگیری از تولد نوزادان مبتلا به اختلالات کروموزومی، تشخیص پیش از تولد است. این اختلالات امروزه با انجام تست های غربالگری که جزء مراقبت های پره ناتال در سراسر دنیا قرار گرفته اند، تشخیص داده می شوند. برنامه غربالگری پیش از تولد، آن دسته از زنانی را شناسایی می کند که از نظر به دنیا آوردن جنین مبتلا به تریزومی ۲۱ یا یکی دیگر از ناهنجاری های کروموزومی عمده در معرض خطر زیادی باشند (۷). با استفاده از مارکرهای سرم مادر می توان به طور قابل اعتمادی، بارداری های همراه با جنین مبتلا به تریزومی ۲۱ را از بارداری های غیر مبتلا افتراق داد. این کار بین هفته های ۱۱-۱۴ بارداری تحت عنوان تست های دوگانه و بین هفته های ۲۰-۱۵ بارداری تحت عنوان تست های سه گانه صورت می گیرد. پروتکل هایی که در حال حاضر به کار می روند شامل غربالگری نشانگرهای سرم، بررسی سونوگرافیک و یا ترکیبی از این دو روش هستند. به این منظور غربالگری در سه ماهه اول بارداری شامل پروتئین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی^۱، زیر واحد بتای آزاد مربوط به گنادوتروپین کوریونی انسان^۲ و ترانس لوسنسی گردن^۳ و غربالگری در سه ماهه دوم بارداری شامل آلفا فوئوپروتئین^۴، زیر

واحد بتای گنادوتروپین کوریونی انسان^۵ و استرادیول غیرکنژوگه^۶ می باشد (۸). علاوه بر تریزومی ۲۱، تریزومی های ۱۳ و ۱۸ نیز با غربالگری سه ماهه اول بارداری شناسایی می شوند (۹).

تست های غربالگری، مادران را از نظر خطر در سه گروه قرار می دهد. گروه اول کسانی هستند که پس از اندازه گیری مارکرهای بیوشیمیایی و سونوگرافی در گروه پرخطر قرار می گیرند و به این زنان پیشنهاد می شود که یک آزمایش تشخیصی تهاجمی نظیر آمنیوسنتز یا نمونه برداری از پرزهای کوریونی^۷ را انجام داده و از بافت های جنینی کاریوتیپ به عمل آورند. گروه دوم، افراد با خطر کم هستند که به هیچ آزمون دیگری نیاز ندارند و دسته آخر زنان با خطر متوسط هستند که باید به انجام تست های سه ماهه دوم بارداری مبادرت کنند (۸).

نتیجه مثبت تست غربالگری سندرم داون مؤید افزایش خطر است، اما برای سندرم داون یا سایر آنوپلوئیدی ها، جنبه تشخیصی ندارد. بنابراین بر اساس توصیه کالج متخصصان زنان و مامایی آمریکا باید به زنانی که نتیجه تست غربالگری آن ها مثبت است، توصیه شود برای تعیین کاریوتیپ جنین تحت آمنیوسنتز قرار گیرند (۸). آمنیوسنتز، یکی از روش های شناخته شده و قابل دسترسی برای تشخیص قبل از تولد است (۸). البته این روش تهاجمی احتمال خطر از دست دادن جنین را نسبت به میزان زمینه ای سقط در بارداری ها به میزان ۱-۲۵٪ افزایش می دهد (۷). خطر سقط به دنبال آمنیوسنتز به طور متوسط ۱٪ ذکر شده است (۱، ۸). با این حال میزان خطر سقط، به مهارت فرد انجام دهنده بستگی دارد و این میزان نزد ماهرترین افراد، به یک سقط در ۵۰۰-۳۰۰ مورد آمنیوسنتز تقلیل پیدا می کند (۱۰). در مطالعه پورجواد (۲۰۱۰) که بر روی ۱۲۷ زن باردار با سن بارداری ۱۱ الی ۱۳ هفته و ۶ روز انجام شد، میزان NT ۱/۷-۱/۱ میلی متر بود و در زنان مسن تر (بیشتر از ۳۵ سال) بالاتر از سایر گروه های سنی بود. میانه برای زیر واحد بتای آزاد گنادوتروپین کوریونی

⁵ Total β -hCG

⁶ UE3

⁷ CVS

¹ PAPP-A

² Free β -hCG

³ NT

⁴ AFP

انسان، ۱۲۳/۳۰ نانوگرم در میلی لیتر و برای پروتئین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی، ۲۴/۸ نانوگرم در میلی لیتر به دست آمد (۱۱). در مطالعه آینده نگر کاگان و همکاران (۲۰۰۸) برای غربالگری تریزومی ۲۱ در بین هفته های ۱۱-۱۳ بارداری در بین ۵۶۷۷۱ بارداری تک قلوبی با دخالت دادن سن، وزن، نژاد و سیگاری بودن مادر، تعداد بارداری های مادر در اندازه NT و مقادیر زیر واحد بتای آزاد گنادوتروپین کوریونی انسان و پروتئین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی، میزان مثبت کاذب در حدود ۵-۳ درصد بود (۱۲).

اخیراً غربالگری سه ماهه اول بارداری برای سندرم داون در تعدادی از مراکز درمانی و بهداشتی انجام می گیرد و برای موارد پرخطر سندرم داون، تشخیص تهاجمی آمنیوسنتز انجام می گیرد. اینکه چند درصد از موارد غربال مثبت سندرم داون توسط کاریوتیپ جنین تأیید می شود، میزان نتایج مثبت کاذب چقدر است و آیا کارایی و سودمندی غربالگری سندرم داون در ایران به حدی است که مشکلات مهمی نظیر اضطراب والدین، صرف هزینه های بالا جهت غربالگری و انجام مداخلات غیر ضروری و تهاجمی مانند آمنیوسنتز را توجیه کند، نیازمند مطالعات پژوهشی بیشتری می باشد. همچنین می توان بر اساس نتایج مطالعه حاصل و به دست آوردن میزان قدرت تشخیص سندرم داون با استفاده از غربالگری های سه ماهه اول بارداری، توصیه های لازم را جهت کارآمد کردن تست های غربالگری سندرم داون و افزایش دادن قدرت تشخیصی غربالگری ها انجام داد تا بتوان موارد غیر ضروری آمنیوسنتز و بالطبع، عوارض ناشی از آمنیوسنتز را کاهش داد. بنابراین مطالعه حاضر با هدف بررسی تطبیقی موارد پرخطر تست غربالگری سه ماهه اول بارداری با نتایج آمنیوسنتز جهت تشخیص آنوپلوئیدی ها انجام شد.

روش کار

این مطالعه توصیفی-تحلیلی (مقطعی) در سال ۱۳۹۲ بر روی ۱۲۱ زن بارداری که نتایج غربالگری سندرم داون و سایر آنوپلوئیدی های آن ها در تست سه ماهه اول بارداری (۱۱ هفته تا ۱۳ هفته و ۶ روز) پرخطر قید

شده و جهت انجام آمنیوسنتز (۲۰-۱۵ هفته) به بخش طب جنین بیمارستان الزهراء تبریز مراجعه کرده بودند، انجام شد. حجم نمونه در این مطالعه ۱۲۱ نفر بود؛ بدین ترتیب که تمام زنانی که تست غربالگری دوگانه آن ها پرخطر قید شده بود، بصورت تمام شماری طی یک دوره ۹ ماهه از فروردین تا آذر ماه سال ۱۳۹۲ وارد مطالعه شدند.

این مطالعه پس از کسب مجوز از معاونت های پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بناب و دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام گرفت. قبل از شروع مطالعه، رضایت نامه کتبی از واحد های پژوهش اخذ گردید و در خصوص اهداف و روش مطالعه، اختیاری بودن شرکت در مطالعه و محرمانه ماندن اطلاعات، توضیحات لازم به مادران داده شد.

روش انجام مطالعه بدین صورت بود که پژوهشگر در شیفت کاری صبح در بخش طب جنین حضور می یافت (آمنیوسنتز فقط در شیفت کاری صبح بیمارستان الزهراء انجام می گیرد) و تا اتمام حجم نمونه مورد نظر، تمام افراد مراجعه کننده که واجد معیارهای ورود به مطالعه بودند را مورد بررسی قرار می داد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: زنانی که دارای تست غربالگری سه ماهه اول پرخطر بودند، زنانی که زیر ۲۰ هفته برای انجام آمنیوسنتز مراجعه کرده بودند و تمایل زنان جهت شرکت در مطالعه بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: انصراف واحد های پژوهش به دلیل ترس از عوارض آمنیوسنتز، عدم توانایی تقبل هزینه های آمنیوسنتز و آزمایش ژنتیک، عدم رشد نمونه و عدم همکاری تعدادی از آزمایشگاه های ژنتیک پزشکی در ارائه نتایج به پژوهشگر بود.

ابزار گردآوری داده ها در این مطالعه پرسشنامه ای بود که شامل سه بخش اصلی بود: قسمت اول شامل مشخصات فردی و تاریخچه مامایی واحدهای پژوهش، قسمت دوم شامل اطلاعات حاصل از نتایج تست های غربالگری سه ماهه اول بارداری و قسمت سوم شامل اطلاعات حاصل از آمنیوسنتز و نتایج کاریوتیپ جنین بود. پس از انجام آمنیوسنتز توسط متخصصین بخش طب جنین، نمونه حاصل از آمنیوسنتز به یکی از ۵

O بودند. هیچ یک از افراد از نظر آنتی بادی ویروس نقص سیستم ایمنی و آنتی ژن هیپاتیت B مثبت نبودند. مشخصات مامایی واحدهای پژوهش در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱- توزیع فراوانی مشخصات مامایی واحدهای پژوهش

مشخصات مامایی		
تعداد (درصد)		
۱ (۱۴/۹)	۱	تعداد بارداری ۲/۶۲±۱/۳۳
۲ (۳۸)	۲	
۳ (۲۴/۸)	۳	
۴ (۱۱/۶)	۴	
۵ و بیشتر (۸/۲)	۵ و بیشتر	
۰ (۲۲/۳)	۰	تعداد زایمان ۱/۲±۱/۱
۱ (۴۷/۹)	۱	
۲ (۱۶/۵)	۲	
۳ (۶/۶)	۳	
۴ و بیشتر (۴/۱)	۴ و بیشتر	
۰ (۶۷/۸)	۰	سقط ۰/۴±۰/۸
۱ (۱۹/۸)	۱	
۲ (۸/۳)	۲	
۳ و بیشتر (۱/۶)	۳ و بیشتر	
۰ (۲۳/۱)	۰	فرزند زنده ۱/۱±۰/۹
۱ (۵۱/۲)	۱	
۲ (۱۸/۲)	۲	
۳ و بیشتر (۴/۹)	۳ و بیشتر	
۰ (۹۰/۹)	۰	فرزند مرده ۰/۱±۰/۴
۱ (۳/۳)	۱	
۲ (۳/۳)	۲	
۳ و بیشتر (۳/۳)	۳ و بیشتر	
۱۱-۱۵ (۲۶/۴)	۱۱-۱۵	سن بارداری بر اساس
۱۶-۲۰ (۷۳/۶)	۱۶-۲۰	سونوگرافی در زمان آمینوسنتز

بررسی اطلاعات فردی و خانوادگی واحدهای پژوهش نشان داد که ۵ نفر (۴/۱٪) از مادران، سابقه آنومالی در فرزند قبلی خود را ذکر کردند. این آنومالی ها شامل سندرم داون (۱ نفر)، نقایص لوله عصبی (۱ نفر)، سندرم ترنر (۱ نفر)، بیماری مادرزادی قلبی (۱ نفر) و فتق دیافراگماتیک مادرزادی (۱ نفر) بود. همچنین در هیچ یک از والدین، سابقه آنومالی و در هیچ یک از مادران، بیماری زمینه‌ای وجود نداشت. ۴ نفر (۳/۳٪) از مادران با همسر خود نسبت فامیلی داشتند، ۲ زوج (۵۰٪) دختر خاله- پسر خاله و ۲ زوج (۵۰٪) دختر

آزمایشگاه ژنتیک پزشکی معتبر در شهر تبریز ارسال می شد. نتایج کاریوتیپ جنین بعد از ۲-۳ هفته آماده می شد. پس از سپری شدن این مدت، با مراجعه پژوهشگر به آزمایشگاه های مربوطه و دریافت نتایج از آزمایشگاه ها، نتایج حاصله در پرسشنامه ثبت می شد. لازم به ذکر است که در این مطالعه، آمینوسنتز توسط ۵ نفر از متخصصین بخش طب جنین انجام شد و سونوگرافی (جهت تعیین اندازه NT و NB) توسط رادیولوژیست های متفاوت انجام شد که از محدودیت های مطالعه حاضر بود.

روایی این پرسشنامه با روش محتوا و صوری و پس از دریافت نکته نظرات ۱۰ نفر از اعضای هیئت علمی مامایی و زنان و زایمان تعیین شد. پایایی پرسشنامه نتایج غربالگری سه ماهه اول بارداری با استفاده از ضریب همبستگی (۳۰ مورد از پرسشنامه های تکمیل شده توسط ۲ نفر پژوهشگر)، ۰/۷۵ به دست آمد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۳) انجام شد. جهت توصیف مشخصات فردی و مامایی زنان باردار از روش های آمار توصیفی شامل تعداد، درصد، میانگین و انحراف معیار استفاده شد. جهت توصیف نتایج تست‌های غربالگری سه ماهه اول و نتایج آمینوسنتز از روش های آمار توصیفی، جهت تطبیق نتایج موارد پرخطر تست‌های غربالگری سه ماهه اول بارداری با نتایج آمینوسنتز از آزمون همبستگی و جهت بررسی ارتباط بین مشخصات فردی، مامایی و اطلاعات فردی و خانوادگی با نتایج غربالگری در سه ماهه اول بارداری از آزمون همبستگی، آنووا و تی تست استفاده شد. میزان p کمتر یا مساوی ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

بر اساس نتایج مطالعه، میانگین سنی واحدهای پژوهش ۳۴±۶/۷ سال بود. اکثر افراد (۵۹/۵٪) در محدوده سنی ۳۲-۴۱ سال بودند. میانگین وزن مادران در زمان انجام آمینوسنتز ۷۰/۹۳±۱۲/۶ کیلوگرم بود. ۴۷ نفر (۳۸/۹٪) از مادران دارای گروه خونی A، ۲۸ نفر (۲۳/۲٪) B، ۱۲ نفر (۹/۹٪) AB و ۳۴ نفر (۲۸/۱٪) دارای گروه خونی

عمو- پسر عمو بودند. فقط ۲ نفر (۱/۶۲٪) از واحدهای پژوهش در سونوگرافی آنومالی (۲۰-۱۵ هفته) انجام شده، دارای آنومالی جنینی بودند. ۱ مورد آنومالی کلیه و ۱ مورد اومفالوسل شناسایی شد.

با وجود توضیح عوارض احتمالی آمنیوسنتز، هیچ موردی از انصراف واحدهای پژوهش (به دلیل ترس از عوارض) و همچنین هیچ موردی از شکست در کشت و نیاز به تکرار آمنیوسنتز توسط آزمایشگاه های ژنتیک گزارش نشد.

ارزیابی پارامترهای تست غربالگری سه ماهه اول بارداری نشان داد که پروتئین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی در ۳۲ نفر (۲۶٪) از مادران کمتر از ۰/۵ مضرب میانه (MOM) بود که این میزان در موارد

ابتلاء به آنوپلوئیدی ها به ۵۴/۵٪ افزایش می یافت. زیر واحد بتای آزاد گنادوتروپین کوریونی انسان در ۵۲ نفر (۴۲/۳٪) از مادران بیشتر از ۲ مضرب میانه بود و در صورت ابتلاء به آنوپلوئیدی ها، این مقدار ۳۶/۳٪ بود. ارزیابی سونوگرافی هفته های ۱۴-۱۱ مادران نشان داد که در ۹ نفر (۷٪) NB مشاهده نشد و NT در ۵۲ نفر (۴۰/۳٪) از مادران دارای ضخامت بیشتر از ۲ میلی متر بود. توزیع فراوانی مطلق و درصدی مقادیر مارکرهای تست دوگانه (پروتئین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی و زیر واحد بتای آزاد گنادوتروپین کوریونی انسان بر اساس مضرب میانه، NT و NB بر اساس میلی متر) در صورت ابتلاء به آنوپلوئیدی و عدم ابتلاء به آنوپلوئیدی در جدول ۲ نشان داده شده است (جدول ۲).

جدول ۲- توزیع فراوانی مقادیر مارکرهای تست دوگانه در صورت ابتلاء به آنوپلوئیدی و عدم ابتلاء به آنوپلوئیدی

مقادیر مارکرهای تست دوگانه		ابتلاء به آنوپلوئیدی	عدم ابتلاء به آنوپلوئیدی	کل
		(درصد) تعداد	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد
پروتئین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی ۱/۳۸±۱/۸۵	کمتر از ۰/۵	۶(۵۴/۵)	۲۶(۲۳/۲)	۳۲(۲۶)
	۰/۵-۱	۱(۹/۱)	۳۵(۳۱)	۳۶(۲۹/۳)
	۱-۲	۱(۹/۱)	۳۲(۲۸/۶)	۳۳(۲۶/۸)
زیر واحد بتای آزاد گنادوتروپین کوریونی انسان ۲/۰۳±۱/۵۸	بیش از ۲/۰۱	۳(۲۷/۳)	۱۹(۱۷)	۲۲(۱۷/۹)
	کمتر از ۰/۵	۳(۲۷/۳)	۱۵(۱۳/۴)	۱۹(۱۵/۴)
	۰/۵-۱	۳(۲۷/۳)	۱۸(۱۶/۱)	۲۱(۱۷/۱)
NB	بیش از ۲/۰۱	۱(۹/۱)	۳۰(۲۶/۸)	۳۱(۲۵/۲)
	رؤیت شد	۴(۳۶/۳)	۴۹(۴۳/۷)	۵۲(۴۲/۳)
	رؤیت نشد	۸(۶۶/۷)	۱۱۲(۹۵/۷)	۱۲۰(۹۳)
NT	بیش از ۲/۰۱	۴(۳۳/۳)	۵(۳/۴)	۹(۷)
	کمتر از ۲	۲(۱۶/۷)	۷۵(۶۴/۱)	۷۷(۵۹/۷)
	بیش از ۲/۰۱	۱۰(۸۳/۳)	۴۲(۳۵/۹)	۵۲(۴۰/۳)

غربالگری دوگانه در سه ماهه اول بارداری، میانگین میزان خطر سندرم داون $1/51 \pm 1/18$ بود، میزان خطر سندرم داون در ۲۸ نفر (۲۲/۸٪) از افراد، کمتر از $1/50$ بود. توزیع فراوانی مطلق و درصد میزان خطر آنوپلوئیدی ها در سه ماهه اول بارداری با استفاده از تست غربالگری دوگانه در جدول ۳ آورده شده است.

بر اساس غربالگری سه ماهه اول بارداری، ۱۰۴ نفر (۸۶/۷٪) از مادران افزایش خطر سندرم داون، ۵ نفر (۴/۱٪) افزایش خطر تریزومی ۱۸ و ۱۳، ۴ نفر (۳/۳٪) افزایش خطر سندرم داون به واسطه سن مادر به تنهایی و ۷ نفر (۵/۸٪) افزایش همزمان خطر سندرم داون و تریزومی ۱۸ و ۱۳ را داشتند. با استفاده از تست

جدول ۳- میزان خطر آنوپلوئیدی ها در سه ماهه اول بارداری با استفاده از تست غربالگری دوگانه

خطر آنوپلوئیدی ها در سه ماهه اول بارداری		تعداد (درصد)
کمتر از ۱/۵۰	۲۸ (۲۲/۸)	
۱/۵۱ - ۱/۱۰۰	۲۳ (۱۸/۷)	
۱/۱۰۱ - ۱/۱۵۰	۲۴ (۱۹/۵)	خطر سندرم داون
۱/۱۵۱ - ۱/۲۰۰	۲۳ (۱۸/۷)	میانگین \pm انحراف معیار
۱/۲۰۱ - ۱/۲۵۰	۲۲ (۱۷/۹)	۱/۵۱ \pm ۱/۱۸
۱/۲۵۱ - ۱/۳۰۰	۳ (۲/۴)	
<hr/>		
کمتر از ۱/۵۰	۱۴ (۱۷/۷)	
۱/۵۱ - ۱/۱۰۰	۲۷ (۳۴/۱)	خطر سندرم داون به واسطه سن مادر
۱/۱۰۱ - ۱/۱۵۰	۱۷ (۲۱/۵)	میانگین \pm انحراف معیار
۱/۱۵۱ - ۱/۲۰۰	۱۱ (۱۳/۹)	۱/۷۱ \pm ۱/۶۰
۱/۲۰۱ - ۱/۲۵۰	۹ (۱۱/۵)	
۱/۲۵۱ - ۱/۳۰۰	۱ (۱/۳)	
<hr/>		
کمتر از ۱/۵۰	۹ (۵۰)	خطر تریزومی ۱۳ و ۱۸
بیشتر از ۱/۵۰	۹ (۵۰)	میانگین \pm انحراف معیار
		۱/۴۰ \pm ۱/۴۳

که بر اساس مقدار NT اندیکاسیون آمیوسنتز پیدا کرده بودند، ۳ مورد (۱۳٪) آنوپلوئیدی به دست آمد. توزیع فراوانی مطلق و درصد نتایج آمیوسنتز واحدهای پژوهش در جدول ۴ نشان داده شده است (جدول ۴).

بررسی نتایج آمیوسنتز واحدهای پژوهش نشان داد که ۱۱ مورد (۹/۱٪) از جنین ها بر اساس آزمایش کاریوتیپ، مبتلا به آنوپلوئیدی بودند که ۵ مورد (۴/۱٪) سندرم داون، ۳ مورد (۲/۵٪) تریزومی ۱۸ و ۱ مورد (۰/۸٪) کلاین فیلتر شناسایی شد. از ۲۳ موردی

جدول ۴- نتایج آمیوسنتز واحدهای پژوهش بر اساس غربالگری تست دوگانه و غربالگری با NT به تنهایی

غربالگری بر اساس تست دوگانه	غربالگری بر اساس مقدار NT به تنهایی	نتایج آمیوسنتز
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۳۸ (۳۸/۸)	۱۴ (۶۰/۹)	46XY
۵۲ (۵۳/۱)	۶ (۲۶/۱)	46XX
۴ (۴/۱)	۰ (۰)	47XY+21
۱ (۱)	۲ (۸/۷)	47XX+21
۳ (۳/۱)	۰ (۰)	47XY+18
۰ (۰)	۱ (۴/۳)	47YYY

معنی داری وجود داشت، اما بین افزایش خطر تریزومی ۱۸ و ۱۳ و نتایج آمیوسنتز ($r=0/2, p=0/5$) ارتباط آماری معنی داری وجود نداشت. بررسی ارتباط بین میزان خطر سندرم داون در سه ماهه اول بارداری با نتایج آمیوسنتز در جدول ۵ نشان داده شده است.

بررسی ارتباط بین موارد پرخطر تست غربالگری سه ماهه اول بارداری با نتایج آمیوسنتز نشان داد که بین افزایش خطر سندرم داون و نتایج آمیوسنتز ($r=0/36, p=0/001$) و بین افزایش ضخامت NT و نتایج آمیوسنتز ($r=0/36, p=0/04$) ارتباط آماری

جدول ۵- بررسی ارتباط بین میزان خطر سندرم داون در سه ماهه اول بارداری با نتایج آمیوسنتز

نتایج آمیوسنتز		میزان خطر سندرم داون
سطح معنی داری*		
۰/۰۰۰۱	کمتر از ۱/۵۰	خطر سندرم داون بر اساس تست دوگانه
۰/۰۴۹	۱/۵۱ - ۱/۱۰۰	
۰/۲	۱/۱۰۱ - ۱/۱۵۰	
۰/۵	۱/۱۵۱ - ۱/۲۰۰	
۰/۲	۱/۲۰۱ - ۱/۲۵۰	
۰/۵	۱/۲۵۱ - ۱/۳۰۰	
۰/۸	کمتر از ۲	
۰/۰۵	بیش از ۲	

*آزمون همبستگی

۲۳ نفر (۱۹٪) تحت غربالگری بر اساس مقدار NT به تنهایی قرار گرفته بودند.

در مطالعه چی پینگ چن و همکاران (۲۰۰۵) تحت عنوان "تأثیر غربالگری سرم مادران در طی سه ماهه دوم بارداری جهت تشخیص پره‌ناتال سندرم داون و استفاده از آمیوسنتز در جمعیت تایوان"، ۴/۵٪ مادران به دلیل نتایج غیرطبیعی سونوگرافی و ۲۶/۱۷٪ برای بررسی نتایج غیرطبیعی غربالگری سرم مادران، جهت تشخیص سندرم داون تحت آمیوسنتز قرار گرفته بودند (۱۳).

در مطالعه حاضر از مجموع ۱۲۱ فرد شرکت کننده در مطالعه، ۱۰۴ نفر (۸۶/۷٪) به دلیل افزایش خطر سندرم داون، ۴ نفر (۳/۳٪) به دلیل افزایش خطر سندرم داون به واسطه سن مادر به تنهایی، ۵ نفر (۴/۱٪) به دلیل افزایش خطر تریزومی ۱۸ و ۱۳ و در نهایت ۷ نفر (۵/۸٪) به دلیل افزایش همزمان خطر سندرم داون و تریزومی ۱۸ و ۱۳ تحت آمیوسنتز قرار گرفتند.

در مطالعه شهشهان و همکاران (۲۰۱۳) از ۳۰ نفری که در گروه پرخطر برای غربالگری سه ماهه اول بارداری قرار داشتند، ۲۷ نفر برای سندرم داون و ۳ نفر برای تریزومی ۱۸ پرخطر شناخته شدند (۱۴) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت و در هر دو مطالعه شایع ترین دلیل آمیوسنتز، پرخطر بودن برای سندرم داون بود.

در این مطالعه جهت بررسی ارتباط سن، وزن، سقط، تعداد بارداری، تعداد زایمان، فرزند زنده و فرزند مرده با نتایج غربالگری در سه ماهه اول بارداری از آزمون همبستگی، جهت بررسی ارتباط گروه خونی با نتایج غربالگری از آزمون آنووا و جهت بررسی ارتباط بین سابقه آنومالی در فرزند قبلی و نسبت فامیلی با همسر با نتایج غربالگری از آزمون تی استفاده شد. هیچ یک از مشخصات فردی، مامایی و اطلاعات فردی و خانوادگی با نتایج غربالگری در سه ماهه اول بارداری ($p \geq 0.05$) ارتباط آماری معنی داری نداشتند. بررسی ارتباط بین مشخصات فردی و مامایی با نتایج آمیوسنتز واحدهای پژوهش نشان داد که از مشخصات فردی مؤلفه سن ($p=0.03$)؛ از مشخصات مامایی مؤلفه‌های تعداد زایمان ($p=0.047$) و فرزند زنده ($p=0.036$) و از اطلاعات فردی و خانوادگی نیز مؤلفه سابقه آنومالی در فرزند قبلی ($p=0.001$) با نتایج آمیوسنتز ارتباط آماری معنی داری داشتند.

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که آمیوسنتز از بین موارد پرخطر شناسایی شده توسط تست غربالگری سه ماهه اول بارداری، ۱۰٪ را به عنوان موارد آنوپلوئیدی تشخیص داد.

در مطالعه حاضر از ۱۲۱ موردی که تحت غربالگری آنوپلوئیدی ها قرار گرفته بودند، ۹۸ نفر (۸۱٪) تحت غربالگری در سه ماهه اول (تست غربالگری دوگانه) و

در مطالعه حاضر نتایج کاریوتیپ واحدهای پژوهش حاکی از آن بود که ۱۱ مورد از جنین‌ها بر اساس آزمایش کاریوتیپ، به آنوپلوئیدی مبتلا بودند که ۵ مورد سندرم داون، ۳ مورد تریزومی ۱۸ و یک مورد کلاین فیلتر شناسایی شد. از ۲۳ موردی که بر اساس مقدار NT اندیکاسیون آمنیوسنتز پیدا کرده بودند، ۳ مورد (۱۳٪) آنوپلوئیدی به دست آمد. در مطالعه شهشهان و همکاران (۲۰۱۳) از مجموع ۲۷ نفری که برای سندرم داون پرخطر تشخیص داده شده بودند، با بکارگیری آمنیوسنتز، ۱۴ نفر مبتلا به سندرم داون شناسایی شدند. از ۳ نفری که برای تریزومی ۱۸ پرخطر شناسایی شده بودند نیز هر ۳ نفر دارای کاریوتیپ غیر طبیعی بودند (۱۴). نتایج مطالعه شهشهان در خصوص تأیید تمامی موارد پرخطر تریزومی ۱۸ توسط آمنیوسنتز با مطالعه حاضر همخوانی داشت، ولی در خصوص تأیید موارد پرخطر سندرم داون توسط آمنیوسنتز با مطالعه حاضر همخوانی نداشت، چرا که در مطالعه شهشهان نزدیک به ۵۰٪ موارد پرخطر سندرم داون با آمنیوسنتز تأیید شد ولی در مطالعه حاضر کمتر از این میزان بود.

در مطالعه حاضر نتایج کاریوتیپ واحدهای پژوهش حاکی از آن بود که ۱۱ مورد از جنین‌ها بر اساس آزمایش کاریوتیپ، به آنوپلوئیدی مبتلا بودند که ۵ مورد سندرم داون، ۳ مورد تریزومی ۱۸ و یک مورد کلاین فیلتر شناسایی شد. از ۲۳ موردی که بر اساس مقدار NT اندیکاسیون آمنیوسنتز پیدا کرده بودند، ۳ مورد (۱۳٪) آنوپلوئیدی به دست آمد. در مطالعه شهشهان و همکاران (۲۰۱۳) از مجموع ۲۷ نفری که برای سندرم داون پرخطر تشخیص داده شده بودند، با بکارگیری آمنیوسنتز، ۱۴ نفر مبتلا به سندرم داون شناسایی شدند. از ۳ نفری که برای تریزومی ۱۸ پرخطر شناسایی شده بودند نیز هر ۳ نفر دارای کاریوتیپ غیر طبیعی بودند (۱۴). نتایج مطالعه شهشهان در خصوص تأیید تمامی موارد پرخطر تریزومی ۱۸ توسط آمنیوسنتز با مطالعه حاضر همخوانی داشت، ولی در خصوص تأیید موارد پرخطر سندرم داون توسط آمنیوسنتز با مطالعه حاضر همخوانی نداشت، چرا که در مطالعه شهشهان نزدیک به ۵۰٪ موارد پرخطر سندرم داون با آمنیوسنتز تأیید شد ولی در مطالعه حاضر کمتر از این میزان بود.

در مطالعه حاضر بین موارد پرخطر تست غربالگری سه ماهه اول بارداری با نتایج آمنیوسنتز ($P=0/0001$) ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت، اما بین میزان خطر سندرم داون بر اساس سن مادر با نتایج آمنیوسنتز ($P=0/5$) و میزان خطر تریزومی ۱۸ و ۱۳ با نتایج آمنیوسنتز ($P=0/5$) ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت. همچنین بررسی ارتباط بین میزان خطر سندرم داون با نتایج آمنیوسنتز نشان داد که میزان خطر کمتر از $1/50$ ($P=0/0001$) و $1/100$ - $1/50$ ($P=0/049$) با نتایج آمنیوسنتز ارتباط آماری معنی‌داری داشت.

در مطالعه حاضر در بررسی ارتباط بین مشخصات فردی و مامایی با نتایج آمنیوسنتز واحدهای پژوهش، از بین مشخصات فردی مؤلفه سن ($P=0/03$)؛ از مشخصات مامایی مؤلفه های تعداد زایمان ($P=0/047$) و فرزند زنده ($P=0/036$) و از بین اطلاعات فردی و خانوادگی نیز مؤلفه سابقه آنومالی در فرزند قبلی ($P=0/001$) با نتایج آمنیوسنتز ارتباط آماری معنی‌داری داشتند.

در مطالعه حاضر بین ارزیابی NT به تنهایی در سونوگرافی سه ماهه اول بارداری با نتایج آمنیوسنتز

ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت. بررسی ارتباط بین مشخصات فردی و مامایی با نتایج غربالگری در سه ماهه اول بارداری نشان داد که ارتباط آماری معنی‌داری بین مشخصات فردی، مامایی و اطلاعات فردی و خانوادگی با نتایج غربالگری در سه ماهه اول بارداری وجود نداشت.

در مطالعه پورجواد و همکاران (۲۰۱۰) که بر روی ۱۲۷ زن باردار با سن بارداری ۱۱ الی ۱۳ هفته و ۶ روز انجام شد، میزان پروتئین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی و زیر واحد بتای آزاد گنادوتروپین کوریونی انسان با سن مادر ارتباطی نداشت، میزان NT در این مطالعه بین $2/7-1/1$ قرار داشت و میانگین آن در زنان مسن‌تر (بیش از ۳۵ سال) بالاتر از سایر گروه‌های سنی بود (۱۱).

در مطالعه حاضر در بررسی ارتباط بین مشخصات فردی و مامایی با نتایج آمنیوسنتز واحدهای پژوهش، از بین مشخصات فردی مؤلفه سن ($P=0/03$)؛ از مشخصات مامایی مؤلفه های تعداد زایمان ($P=0/047$) و فرزند زنده ($P=0/036$) و از بین اطلاعات فردی و خانوادگی نیز مؤلفه سابقه آنومالی در فرزند قبلی ($P=0/001$) با نتایج آمنیوسنتز ارتباط آماری معنی‌داری داشتند.

محدودیت های مطالعه حاضر شامل: مراجعه تأخیری افراد برای انجام آمنیوسنتز، متفاوت بودن افراد انجام دهنده سونوگرافی، آمنیوسنتز و آزمایشگاه های ژنتیک پزشکی، عدم بررسی نتایج زایمانی این افراد، نیاز به رادیولوژیست متبحر در تعیین NT، عدم بررسی میزان بروز سندرم داون در موارد کم خطر و خطر متوسط در نتایج غربالگری سه ماهه اول (جهت بررسی این مورد بایستی منتظر زایمان شد و سپس بعد از انجام کاریوتیپ نوزاد، وجود یا عدم وجود سندرم داون را در نوزاد تعیین کرد، که این امر نیازمند مطالعه دیگری می‌باشد) و عدم یکپارچه سازی نتایج تست‌های سه ماهه اول و سه ماهه دوم توسط آزمایشگاه ها (در صورت یکپارچه سازی

نتایج، بیشترین میزان تشخیص سندرم داون که در حدود ۶۰-۹۰٪ است حاصل می‌شود).

عنوان روش غربالگری معمول کشوری برای تمام زنان باردار انجام گیرد.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر آمنیوستنز از بین موارد پرخطر شناسایی شده توسط تست غربالگری سه ماهه اول بارداری، ۱۰٪ را به عنوان موارد آنوپلوئیدی تشخیص داد، بنابراین توصیه می‌شود این تست غربالگری به

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از زحمات معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بناب در راستای تأمین اعتبارات مالی لازم طرح فوق (با کد) و نیز از همکاری رؤسا و مسئولین محترم بیمارستان الزهراء تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

- Royal college of obstetricians and Gynecologists amniocentesis and chorionic villous sampling. Greetop guideline No. 8. June 2010.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 3rd Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 3rd Ed; 2001
- Eiben S, Glaubitz R. First trimester screening; an overview. J Histchem & Cytochem 2005; 53:1-3.
- The fetal medicine center [homepage on the internet. London: the center; C 2009]. Available from: [http://www Fetal medicine.com/FM](http://www.Fetalmedicine.com/FM)
- Penrose Ls. The effects of change in maternal age distribution upon the medicine of mongolism. J Ment Defic Res 2009; 11(1); 54-7.
- Farndon PA, Kilby MD. Genetics, risks, and genetics counseling. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High risk pregnancy. 3rd Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005; 43-63.
- Wild Schut, Weiner, Peters. When to screen in obstetrics and gynecology 1 and 2. 1st Ed. Qom. Fanose Andishe pub; 2011.
- Cunningham F.G, Leveno K.J, Bloom S.L, Hauth J.C, Rouse D.J, Spong C.Y. Williams Obstetrics. 23rd Ed. New York. McGraw Hill Co; 2010.
- Nicolaides KH: Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. Review article. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:45.
- ACOG. practice bulletin, invasive prenatal testing for aneuploidy. abstet- gynecolo 2007;1459-67.
- Pourjavad M, Dadgar S. Shakeri MT, Mahmodi M. Evaluation of triple test results and determining the median of serum markers for diagnosis of first -trimester congenital anomalies. Iranian journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility 2010; 13(1), 21-26. [Article in Persian]
- Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 31(6):618-24.
- Chih-Ping Chen, Chen-Ju Lin, Wayseen Wang. College of Chinese Medicine, China Medical University, Taichung, Taiwan. Impact of second-trimester maternal serum screening on prenatal diagnosis of down syndrome and the use of amniocentesis in the Taiwanese population. Taiwanese J Obstet Gynecol , 2005; 44(1):31-35.
- 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. Journal of Isfahan Medical School 2013; 31(231):400-407. [Article in Persian]