

بررسی نتایج نامطلوب بارداری در زنان باردار با غربالگری یکپارچه آنوپلوئیدی مثبت در دانشگاه علوم پزشکی بابل:

فروردین ۱۳۹۶ لغایت خرداد ۱۳۹۸

شمیم حسین‌زاده کلاگر^۱، دکتر فاطمه نصیری امیری^{۲*}، دکتر زینب پهلوان^۳، دکتر علی
بیژنی^۴، دکتر آرزیتا قنبرپور شیاده^۳

۱. دانشجوی پزشکی عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.
۲. دانشیار گروه مامایی، مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.
۳. استادیار گروه زنان و مامایی، واحد توسعه تحقیقات بیمارستان آیت‌الله روحانی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.
۴. استادیار گروه اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۴/۰۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۷/۰۷

خلاصه

مقدمه: غربالگری آنوپلوئیدی قبل از تولد برای تمام زنان باردار صرف‌نظر از سن مادر از مراقبت‌های ضروری قبل از تولد است. با غربالگری قبل از تولد، امکان درمان پیش از تولد جنین و مدیریت مناسب بارداری فراهم می‌شود. مطالعه حاضر با هدف تعیین نتایج نامطلوب بارداری در زنان باردار با غربالگری آنوپلوئیدی مثبت در سه ماهه اول و دوم و یا ترکیبی از آن دو انجام شد.

روش کار: این مطالعه کوهورت از فروردین ۱۳۹۶ لغایت خرداد ۱۳۹۸ در بین ۴۲۳ زن باردار انجام شد. اطلاعات دموگرافیک، باروری و آزمایشگاهی از پرونده پره‌ناتال و یا از خود مادر در زمان دریافت مراقبت پره‌ناتال ثبت شد و سپس این زنان از نظر بروز نتایج نامطلوب بارداری در دو گروه از زنان با نتیجه غربالگری سرمی مثبت و منفی مورد پیگیری قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۳) و آزمون کای اسکوئر، تی تست و رگرسیون لجستیک خام و تعدیل یافته انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در این مطالعه ۴۲۳ نفر از زنان باردار از نظر بروز پیامد نامطلوب بارداری در دو گروه از زنان باردار با غربالگری سرمی آنوپلوئیدی مثبت و منفی مورد پیگیری قرار گرفتند. میانگین سنی در گروه آنوپلوئیدی مثبت و منفی به ترتیب $33/08 \pm 5/77$ و $29/54 \pm 5/85$ بود ($p=0/01$). بروز سقط، پره‌اکلامپسی، تأخیر رشد داخل رحمی و بستری نوزاد در بخش مراقبت ویژه در گروه آنوپلوئیدی مثبت بیشتر از گروه آنوپلوئیدی منفی بود. میزان شانس خطر خام نتایج نامطلوب بارداری در زنان باردار با غربالگری سرمی آنوپلوئیدی مثبت $p=0/04$ ($1/15-3/03$) $OR=1/87$ و میزان شانس خطر تعدیل یافته با کنترل سن، شاخص توده بدنی و نخست‌زایی $p=0/02$ ($1/08-2/96$) $OR=1/79$ بود.

نتیجه‌گیری: نتایج نامطلوب بارداری در زنان با غربالگری آنوپلوئیدی مثبت بیشتر است. مطالعات بیشتر جهت تعیین میزان حساسیت و اختصاصی بودن و دقت تست غربالگری آنوپلوئیدی مثبت مورد نیاز است.

کلمات کلیدی: عوارض جنینی، عوارض مادری، غربالگری آنوپلوئیدی، نتایج نامطلوب بارداری

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فاطمه نصیری امیری؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران. تلفن: ۰۱۱-۳۲۱۹۰۶۱۸؛ پست الکترونیک:

nasiri_fa@yahoo.com

مقدمه

غربالگری آنوپلوئیدی قبل از تولد به‌عنوان مطمئن‌ترین راه پیشگیری از بیماری‌های ژنتیک در سال ۱۳۹۴ شروع شد (۱). امروزه بررسی سلامت جنین و غربالگری برای نقایص هنگام تولد، به بخش مهمی از مراقبت‌های دوران بارداری تبدیل شده است و بسیاری از زنان تمایل دارند که از سلامتی فرزند خود قبل از تولد اطمینان حاصل کنند (۲-۵). با غربالگری قبل از تولد، امکان درمان پیش از تولد جنین برای ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی-درمانی فراهم می‌شود و در صورتی که درمان پیش از تولد امکان‌پذیر نباشد، می‌توان به مادران در مورد مدیریت مناسب بارداری کمک کرد (۶). تست‌های غربالگری، موجب کاهش انجام تست‌های ژنتیکی تشخیص پیش از تولد شده است که به‌دنبال آن، احتمال خطر سقط جنین و هزینه زیاد انجام تست، به‌طور مطلوبی کاهش می‌یابد. برای زنان بارداری که نتایج تست غربالگری مثبت باشد، تست‌های ژنتیک پیش از تولد مانند کاریوتایپ از مایع آمنیون یا پرزهای جنینی توصیه می‌شود (۷). در گذشته تنها به زنان بالای ۳۵ سال پیشنهاد می‌شد تا به‌منظور تشخیص ناهنجاری‌های جنین، روش‌های غربالگری قبل از تولد را انجام دهند، اما در دسامبر ۲۰۰۷، انجمن زنان و مامایی آمریکا پیشنهاد کرد تست‌های تهاجمی غربالگری جنین برای تمامی زنان در دسترس باشد و در جولای ۲۰۱۱ انجمن زنان و مامایی کانادا و کمیته تشخیص پری‌ناتال دانشگاه ژنتیک پزشکی کانادا تأکید کردند به تمام زنان باردار صرف‌نظر از سن، از طریق فرآیند مشاوره آگاهانه، غربالگری قبل از تولد برای آنوپلوئیدی‌های جنینی مهم و شایع پیشنهاد شود (۱، ۱۰-۸). طبق شیوه‌نامه غربالگری کشوری، در ایران مشاوره جهت غربالگری قبل از تولد، برای تمام زنان باردار صرف‌نظر از سن مادر، در هفته ۱۰-۶ بارداری انجام می‌شود، در صورتی که پس از مشاوره، والدین متقاضی انجام غربالگری باشند، غربالگری ناهنجاری جنین در سه ماهه اول انجام می‌شود. انجام مراحل بعدی با توجه به نتیجه غربالگری سه ماهه اول می‌باشد (۱۱). طبق جدیدترین دستورالعمل کشوری غربالگری ناهنجاری‌های جنین، در صورت دسترسی به سونوگرافی

استاندارد جهت تعیین NT^۱ به‌روش انتخابی، تست ترکیبی^۲ است. بنابراین سونوگرافی فضای شفاف پشت گردن (NT) و تست‌های بیوشیمیایی شامل پروتئین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی (PAPP-A) و بررسی میزان آزاد گنادوتروپین جفتی انسانی نوع بتا (FreeβHCG) توسط پزشک درخواست و در فاصله ۱۱-۱۳ هفته و ۶ روز بارداری انجام می‌گردد. انجام سونوگرافی NT بر آزمایشات بیوشیمی مقدم است و چنانچه NT بیشتر یا مساوی ۳ میلی‌متر باشد، آزمایشات بیوشیمی انجام نشده و مادر توسط سونوگرافست محترم، مستقیماً به پزشک پریناتولوژیست یا متخصص زنان ارجاع داده شد و ادامه روند، همان مسیر غربالگری مثبت است. اگر NT کمتر از ۳ میلی‌متر باشد، بر اساس درخواست اولیه پزشک، مادر توسط سونوگرافست برای انجام نمونه‌گیری آزمایشات بیوشیمی طی همان روز (یا حداکثر به فاصله یک روز) به آزمایشگاه تشخیص پزشکی ارجاع داده شده و آزمایشات بیوشیمی بر اساس استانداردهای آزمایشگاه مرجع سلامت انجام می‌گیرد. در مواردی که نتیجه غربالگری منفی باشد (خطر کمتر از ۱/۲۵۰)، ادامه مراقبت‌های معمول بارداری صورت خواهد گرفت و در صورت مثبت بودن نتیجه غربالگری (خطر بیشتر از ۱/۲۵۰)، پس از تأیید سن جنین و تطابق با طول سری-دمی^۳ (CRL) مادر توسط متخصص پریناتولوژیست مورد آمنیوسنتز قرار می‌گیرد. غربالگری در زمانی که به هر دلیل سونوگرافی استاندارد جهت تعیین NT^۴ را انجام نداده باشند، در این شرایط روش انتخابی بررسی سرمی یکپارچه^۵ است. یعنی اندازه‌گیری PAPP-A در سن حاملگی ۱۱-۱۳ هفته و ۶ روز و اندازه‌گیری شاخص‌های چهارگانه^۶ شامل: اندازه‌گیری آلفاتوپروتئین (AFP)^۷، استریول غیرکونژوگه^۸ (UE3)، هورمون

¹ nuchal translucency

² Combined Test

³ crown rump length

⁴ nuchal translucency

⁵ Serum Integrated

⁶ Quad Markers

⁷ Alpha Fetoprotein

⁸ Unconjugated estriol

تشخیص زودرس نتایج نامطلوب بارداری بهتر بتوان این نوع حاملگی‌ها را اداره نمود.

روش کار

در این مطالعه کوهورت یا همگروهی که از فروردین ۱۳۹۶ لغایت خرداد ۱۳۹۸ بر روی ۴۲۳ زن باردار انجام شد، گروه مواجهه یافته، مادران باردار با غربالگری آنپلوئیدی سرمی مثبت بودند که برای مراقبت دوره بارداری به مرکز آموزشی درمانی سطح ۳ آیت ا... روحانی مراجعه کرده بودند. زنان گروه مواجهه نیافته هم مادران باردار با آنپلوئیدی سرمی منفی بودند که برای مراقبت دوره بارداری به همان مرکز آموزشی درمانی مراجعه کرده و از نظر میزان شاخص توده بدنی، تعداد بارداری، سطح تحصیلات و شغل با هم جور شده بودند. این دو گروه از زنان از نظر بروز نتایج نامطلوب بارداری مورد پیگیری قرار گرفتند.

حجم نمونه مورد نیاز بر اساس مقاله پرگامنت و همکاران (۱۹۹۵) که شیوع کل عوارض نامطلوب در گروه غربالگری آنپلوئیدی سرمی پرخطر و کم‌خطر به ترتیب ۲۰/۶٪ و ۸/۶٪ ذکر شده بود، با استفاده از فرمول مقایسه نسبت‌ها در دو گروه و با در نظر گرفتن توان آزمون ۹۰٪ و خطای نوع اول ۰/۰۵، ۱۷۷ نفر در هر گروه محاسبه شد (۱۴).

اطلاعات دموگرافیک، باروری و آزمایشگاهی از پرونده پره‌ناتال و یا از خود مادر در زمان دریافت مراقبت پره‌ناتال ثبت شد و سپس به‌صورت آینده‌نگر این زنان از نظر بروز نتایج نامطلوب بارداری در دو گروه از زنان با نتیجه غربالگری سرمی مثبت و منفی مورد پیگیری قرار گرفتند. زنان گروه پرخطر ارجاع داده شده برای آنپیوستن، زنان بارداری بودند که طبق جدیدترین دستورالعمل کشوری غربالگری ناهنجاری‌های جنین بر اساس سونوگرافی NT و تست‌های بیوشیمیایی در سه ماهه اول و یا دوم و ترکیب سه ماهه اول و دوم، دارای میزان خطر بیشتر از ۱ به ۲۵۰ بوده و تحت آنپیوستن در همان مرکز درمانی قرار گرفته بودند. لازم به ذکر است در این مطالعه روش غربالگری اکثر افراد بر اساس تست ترکیبی بود. بنابراین سونوگرافی NT و

گنادوتروپین انسانی^۱ (HCG) و اینهیبین^۲ A است. سپس مقادیر به‌دست آمده برای هر تست با مدین‌های مربوط به هر یک از آنها مورد مقایسه قرار می‌گیرد. تست کوآد از ابتدای هفته ۱۶-۱۴ هفته و ۶ روز بارداری و محاسبه احتمال نهایی خطر با استفاده از مجموع نتایج دو مرحله انجام خواهد شد. در صورت تشخیص قطعی اختلالات آنپلوئیدی با بررسی کوموزومی نمونه گرفته شده از آنپیوستن، ختم بارداری توصیه می‌شود، اما در بیشتر موارد جنین‌ها از لحاظ کروموزومی و ساختاری طبیعی بوده و این حاملگی‌ها ادامه می‌یابد (۱۲، ۱۳)، اما این‌که آیا این بارداری‌ها با افزایش خطر برخی عوارض نامطلوب بارداری همراه است، مطالعات خطر بروز این عوارض را مختلف گزارش کرده‌اند. در مطالعه پرگامنت و همکاران (۱۹۹۵) نتایج نامطلوب بارداری از قبیل پره‌اکلامپسی، زایمان زودرس، مرگ جنین و تولد نوزاد کم وزن نسبت به سن حاملگی نسبت به گروه کنترل ۳/۵ برابر بیشتر بود (۱۴)، اما در مطالعه مونیم (۲۰۱۲)، ۱۹۷ نفر (۸۶/۴٪) از زنان بارداری که مورد آنپیوستن قرار گرفتند، دارای نوزاد با کاریوتایپ طبیعی بودند. این زنان تا زمان زایمان مورد پیگیری قرار گرفتند و تنها ۱۱/۷٪ از آنان دچار نتایج بد بارداری شده بودند (۱۵).

آنپیوستن، یکی از روش‌های تهاجمی برای تشخیص ناهنجاری جنینی است که در ایران اولین بار در سال ۱۳۶۷ مورد استفاده قرار گرفت. آنپیوستن طبق توصیه انجمن متخصصین زنان آمریکا و انگلستان حتماً باید پس از ۱۵ هفته کامل بارداری انجام گیرد. انجام آنپیوستن قبل از این زمان با افزایش بروز سقط و ناهنجاری در پاهای جنین (کلاب فوت) و مشکلات ریوی و تنفسی بیشتر همراه است. تشخیص قبل از تولد ناهنجاری‌های کروموزومی جنین، شایع‌ترین اندیکاسیون انجام آزمایش آنپیوستن محسوب می‌گردد (۱۶). مطالعه حاضر با هدف تعیین نتایج نامطلوب بارداری در زنان باردار با غربالگری آنپلوئیدی مثبت در سه ماهه اول و دوم و یا ترکیبی از آن انجام شد تا با

¹ human chorionic gonadotropin

² Inhibin A

بارداری بودند که تمایل خود را جهت شرکت در مطالعه به صورت کتبی اعلام کرده بودند. معیارهای خروج از مطالعه شامل: انصراف زنان گروه پرخطر به دلیل ترس از عوارض آمنیوسنتز، عدم توانایی تقبل هزینه‌های آمنیوسنتز و آزمایش ژنتیک و عدم امکان پیگیری زنان باردار به دلایل مختلف بود. همچنین زنانی که دارای حاملگی چندقلویی و یا دارای هرگونه بیماری طبی مزمن نظیر بیماری قلبی، دیابت و فشارخون بالا بودند، از مطالعه خارج شدند. پس از انجام آمنیوسنتز توسط پریناتالوژیست تیم تحقیق، نمونه حاصل از آمنیوسنتز به یکی از آزمایشگاه‌های ژنتیک پزشکی معتبر در شهر بابل ارسال گردیده و بعد از حدود ۲ هفته، نتایج کاربوتیپ جنین به مرکز آمنیوسنتز ارجاع داده می‌شد. نتایج مربوط به کاربوتیپ و نوع ناهنجاری گزارش شده در پرونده بیمار آمنیوسنتز شده ثبت می‌شد و طبق پروتکل کشوری در صورت محرز شدن ناهنجاری جنینی، اقدامات مقتضی جهت ختم بارداری در همان مرکز انجام می‌شد.

شیوه نمونه‌گیری در این پژوهش به صورت نمونه‌گیری در دسترس از زمان تصویب پروپوزال و اخذ کد اخلاق (IR.MUBABOL.HRI.REC.1397.141) تا تکمیل تعداد نمونه‌ها بود. بعد از اخذ رضایت‌نامه کتبی از زنان باردار مراجعه‌کننده به درمانگاه پره‌ناتال برای دریافت مراقبت پره‌ناتال در ابتدا، اطلاعات اولیه گرفته شد. جهت جمع‌آوری اطلاعات در این پژوهش از چک‌لیست (دموگرافیک و باروری) و آزمایشات پاراکلینیکی استفاده شد. جمع‌آوری داده‌ها شامل دو بخش بود: بخش اول شامل اطلاعات دموگرافیک، اجتماعی، باروری و آزمایشگاهی بود که از طریق ویزیت و پرونده پره‌ناتال در زنان باردار با غربالگری آنوپلوئیدی مثبت و آمنیوسنتز شده و زنان باردار با غربالگری آنوپلوئیدی منفی به دست آمد که شامل سؤالات مربوط به سطح تحصیلات و شغل مادر، وزن و قد مادر، تعداد بارداری‌ها، تعداد سقط‌های قبلی، تعداد فرزندان، پیامد بارداری قبلی، سابقه بیماری‌های زمینه‌ای و میزان خطر برآورد شده تست غربالگری آنوپلوئیدی، اطلاعات مربوط به انجام آمنیوسنتز و نوع ناهنجاری ژنتیکی در

تست‌های بیوشیمیایی شامل Free β HCG و PAPP-A توسط پزشک متخصص زنان همان مرکز درمانی درخواست شده و در فاصله ۱۳-۱۱ هفته و ۶ روز بارداری انجام می‌گرفت. انجام سونوگرافی NT بر آزمایشات بیوشیمی مقدم است و چنانچه NT بیشتر یا مساوی ۳ میلی‌متر باشد، آزمایشات بیوشیمی انجام نشده و مادر توسط پریناتالوژیست تیم تحقیق ارجاع داده می‌شد و ادامه روند، همان مسیر غربالگری مثبت بود. اگر NT کمتر از ۳ میلی‌متر بود، بر اساس درخواست اولیه پزشک متخصص، مادر توسط سونوگرافیست برای انجام نمونه‌گیری آزمایشات بیوشیمی طی همان روز به آزمایشگاه تشخیص پزشکی ارجاع داده می‌شد. در مواردی که نتیجه غربالگری منفی بود (خطر کمتر از ۱/۲۵۰)، ادامه مراقبت‌های معمول بارداری صورت می‌گرفت. اگر مادر به هر دلیلی به سونوگرافی استاندارد جهت تعیین NT دسترسی نداشت، در این شرایط روش انتخابی بر اساس تست ترکیبی بود. یعنی اندازه‌گیری PAPP-A در ۱۳-۱۱ هفته و ۶ روز بارداری و اندازه‌گیری تست کواد شامل AFP، hCG، Inhibin-A در ۱۶-۱۴ هفته و ۶ روز بارداری و محاسبه احتمال نهایی خطر با استفاده از مجموع نتایج دو مرحله بود.

دستگاه مورد استفاده برای انجام آمنیوسنتز، Samsung SW80 ساخت کشور کره بود و تمام زنان توسط یک نفر پریناتالوژیست تیم تحقیق مورد آمنیوسنتز قرار گرفتند. گروه کم‌خطر زنان بارداری بودند که برای دریافت مراقبت پره‌ناتال به همان مرکز مراجعه نموده و در غربالگری ناهنجاری‌های جنین بر اساس سونوگرافی NT و تست‌های بیوشیمیایی در سه ماهه اول و یا دوم و ترکیب سه ماهه اول و دوم دارای میزان خطر کمتر از ۱ به ۲۵۰ بودند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: زنان بارداری بود که تست غربالگری ناهنجاری‌های جنین را طبق پروتکل کشوری انجام داده بودند و در این مرکز جهت مراقبت پره‌ناتال مراجعه نموده و دارای پرونده پره‌ناتال بودند و زایمان آنها در همان مرکز انجام شده بود. این زنان تا زمان زایمان مورد پیگیری قرار گرفتند. همچنین زنان

یافته‌ها

در این مطالعه به‌طور کلی ۴۲۳ زن باردار از نظر بروز پیامد نامطلوب بارداری در دو گروه از زنان باردار با غربالگری سرمی آنوپلوئیدی مثبت و منفی مورد پیگیری قرار گرفتند. در گروه آنوپلوئیدی سرمی مثبت در ابتدا ۲۲۳ نفر وارد مطالعه شدند، ۲۶ نفر به‌دلیل معیارهای خروج (۲۰ نفر به‌دلیل داشتن بیماری مزمن و ۶ نفر به‌دلیل عدم امکان پیگیری) از مطالعه خارج شدند. در نهایت ۱۹۷ نفر از زنان با نتیجه پرخطر غربالگری آنوپلوئیدی مورد پیگیری قرار گرفتند. در گروه آنوپلوئیدی سرمی منفی، ۲۰۰ نفر از زنان باردار که دارای غربالگری سرمی کم‌خطر بوده و در همان مرکز دارای پرونده پره‌ناتال بودند، به‌عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. ۱۶ نفر به‌دلیل بیماری‌های مزمن و ۷ نفر به‌دلیل عدم پاسخگویی از مطالعه خارج شدند. در نهایت ۱۷۷ نفر از نظر بروز نتایج نامطلوب بارداری تا زمان زایمان مورد پیگیری قرار گرفتند (فلوچارت ۱).

صورت وجود، بود. فشارخون زنان در اولین ویزیت در زمان آوردن جواب تست غربالگری ثبت شد. بخش دوم شامل اطلاعاتی در مورد پیامدهای بارداری مانند سقط جنین قانونی، سقط خودبه‌خودی، زایمان زودرس و پره‌اکلامپسی، تأخیر رشد داخل رحمی، مرگ داخل رحمی جنین و وزن کم هنگام تولد و بستری شدن نوزاد در بخش مراقبت ویژه در یک هفته پس از تولد بود که از طریق پیگیری زنان ثبت گردید.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۳) انجام شد. برای متغیرهای کمی از روش‌های آمار توصیفی مانند میانگین و انحراف معیار و برای متغیرهای کیفی از فراوانی و درصد استفاده شد. جهت مقایسه پیامد نامطلوب بارداری بین دو گروه از آزمون کای اسکور، تی تست و رگرسیون لجستیک خام و تعدیل یافته استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.



فلوچارت ۱- ارزیابی زنان باردار از نظر غربالگری آنوپلوئیدی در سال ۱۳۹۷-۹۸

($p=0/07$)، شغل ($p=0/18$) و تحصیلات ($p=0/77$) تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند (جدول ۱). همچنین دو گروه از نظر وجود سابقه بد بارداری در بارداری قبلی اختلاف آماری معنی‌داری با هم نداشتند ($p>0/05$) (جدول ۲).

میانگین سنی در گروه آنوپلوئیدی سرمی مثبت $33/08 \pm 5/77$ و در گروه آنوپلوئیدی سرمی منفی $29/54 \pm 5/85$ بود که دو گروه از نظر سنی اختلاف آماری معنی‌داری داشتند ($p=0/001$). دو گروه از نظر میانگین تعداد بارداری ($p=0/51$)، شاخص توده بدنی

جدول ۱- ویژگی‌های دموگرافیک و اجتماعی زنان باردار با غربالگری آنوپلوئیدی مثبت (مورد) و زنان باردار با غربالگری کم‌خطر (شاهد)

متغیرها	گروه	گروه مورد	گروه شاهد	سطح معنی‌داری
سن (سال)	۳۳/۰۸±۵/۷۷	۲۹/۵۴±۵/۸۵		*p<۰/۰۰۱
تعداد بارداری	۲/۲۳±۰/۹۵	۲/۰۳±۱/۰۳		*p=۰/۵۱۰
شاخص توده بدنی (کیلوگرم/مترمربع)	۲۵/۹±۴/۴۵	۲۶/۷۹±۵/۱۲		*p=۰/۰۷۰
تحصیلات	زیر دیپلم	۵۱ (۱۳/۶)	۳۸ (۱۰/۱)	
	دیپلم	۷۶ (۳۸/۶)	۷۴ (۴۲)	**p=۰/۷۷
	بالای دیپلم	۷۰ (۳۵/۵)	۶۴ (۳۶/۴)	
شغل	خانه‌دار	۱۷۵ (۸۸/۸)	۱۶۹ (۹۵/۵)	
	شاغل	۲۲ (۱۱/۲)	۸ (۴/۵)	**p=۰/۱۸

متغیرهای کمی بر اساس میانگین ± انحراف معیار و متغیرهای کیفی بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند. * آزمون تی تست، ** آزمون کای اسکوئر

جدول ۲- مقایسه سوابق بد بارداری مادران باردار با غربالگری آنوپلوئیدی مثبت (مورد) و گروه با غربالگری کم‌خطر (شاهد)

سوابق بد بارداری	گروه مورد تعداد (درصد)	گروه شاهد تعداد (درصد)	سطح معنی‌داری*
سابقه فشارخون بارداری	۳ (۱/۵)	۴ (۲/۳)	۰/۵۹۱
سابقه پره‌اکلامپسی	۷ (۳/۶)	۱ (۰/۶)	۰/۰۴۰
سابقه زایمان زودرس	۴ (۲)	۲ (۱/۱)	۰/۴۸۰
سابقه سقط	۵۲ (۲۶/۴)	۳۵ (۱۹/۸)	۰/۱۳۰
سابقه دیابت بارداری	۸ (۴/۱)	۳ (۱/۷)	۰/۱۷۱
سابقه مرگ داخل رحمی	۱ (۰/۵)	۲ (۱/۱)	۰/۵۰۱

* آزمون کای اسکوئر

شانس خطر خام نتایج نامطلوب بارداری به‌طور کلی در زنان باردار با غربالگری سرمی آنوپلوئیدی مثبت (OR=۱/۶۳ (CI: ٪۹۵ ۱/۰۱-۲/۶۳, p=۰/۰۴) و میزان شانس خطر تعدیل یافته بعد از کنترل سن و شاخص توده بدنی و تعداد زایمان مادر (p=۰/۰۲, ۱/۰۸-۲/۹۶, OR=۱/۷۹ (CI: ٪۹۵) بود (جدول ۳).

به‌طور کلی از ۳۵۴ مادر بارداری که تا یک ماه بعد از تولد نوزاد از نظر پیامد نامطلوب بارداری (سقط جنین، مرگ داخل رحمی، تأخیر رشد داخل رحمی، پره‌اکلامپسی، زایمان زودرس، وزن کم هنگام تولد و بستری شدن نوزاد در بخش مراقبت ویژه) مورد پیگیری قرار گرفتند، برخی از نتایج نامطلوب از نظر آماری در دو گروه اختلاف معنی‌داری داشتند (p<۰/۰۵). میزان

جدول ۳- مقایسه پیامدهای نامطلوب بارداری بین زنان باردار با غربالگری آنوپلوئیدی مثبت (مورد) و گروه با غربالگری کم‌خطر (شاهد)

پیامد بارداری	مورد تعداد (درصد)	شاهد تعداد (درصد)	کل تعداد (درصد)	نسبت شانس خطر خام با فاصله اطمینان ٪۹۵
سقط جنین	۲۰ (۱۰/۱۵)	۱ (۰/۵۶)	۲۱ (۵/۳)	OR=۱۹/۸۹ (CI: ٪۹۵ ۲/۶۴-۱۴۹/۷۹)
پره‌اکلامپسی	۱۱ (۶/۲)	۷ (۴)	۱۸ (۵/۱)	OR=۱/۴۴ (CI: ٪۹۵ ۰/۵۴-۳/۷۹)
زایمان زودرس	۷ (۳/۵)	۹ (۵/۱)	۱۶ (۴/۵)	OR=۰/۶۹ (CI: ٪۹۵ ۰/۲۵-۱/۸۹)
تأخیر رشد داخل رحمی	۵ (۲/۸)	۱ (۰/۶)	۶ (۱/۷)	OR=۴/۵۸ (CI: ٪۹۵ ۰/۵۳-۳۹/۶۱)

مرگ داخل رحمی جنین	۱ (۰/۵)	۱ (۰/۵۶)	۲ (۰/۵۳)	OR=۰/۹۵؛ CI: (۰/۰۶-۱۴/۴۶)
بستری نوزاد در NICU	۱۵ (۸/۵)	۱۴ (۸)	۲۹ (۸/۲)	OR=۰/۹۵؛ CI: (۰/۴۵-۲/۰۵)
نتایج نامطلوب بارداری	۵۹ (۲۹/۴)	۳۳ (۱۸/۶)	۹۲ (۲۴/۳)	OR=۱/۸۷؛ CI: (۱/۱۵-۳/۰۳)

همه نوزادان متولد شده از نظر فنوتیپ در بدو تولد طبیعی بودند. ۲۹ نفر (۸/۲٪) از نوزادان بعد از تولد در بخش مراقبت ویژه نوزادان NICU بستری شدند که ۱۵ نفر (۸/۵٪) از گروه مورد و ۱۴ نفر (۸٪) از گروه کنترل بودند، اما این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود.

در مادران باردار با آنوپلوئیدی سرمی مثبت، ۱۹ بارداری به سقط انجامید که از این میان ۲ مورد (۱۰٪) از کل سقطها) از نظر کروموزومی سالم بودند، اما در سونوگرافی و اکوی قلب جنین، ناهنجاری ساختمانی و مشکلات قلبی به تأیید رسیده بود و قبل از هفته ۱۹ بارداری سقط درمانی انجام شد. ۱۷ مورد دیگر دارای ناهنجاری‌های کروموزومی بودند که ۱۵ مورد (۷۵٪) از

کل سقطها) تریزومی ۲۱ و ۲ مورد (۱۰٪) از کل سقطها) تریزومی ۱۸ بود. یک مورد (۵٪) از کل سقطها به‌طور خودبه‌خودی بعد از انجام آمیوسنتز اتفاق افتاد که در بررسی کاریوتیپ کروموزومی دارای سندرم کلاین فلتلر^۱ (دارای کروموزوم جنسی XXY) بود. بقیه سقطها به‌صورت درمانی انجام شد. نوزادان متولد شده از مادران باردار با آنوپلوئیدی سرمی منفی همگی از نظر فنوتیپی سالم بوده و نیاز به بررسی کروموزومی نداشتند. شیوع ناهنجاری کروموزومی جنین در زنان باردار با غربالگری آنوپلوئیدی مثبت ۹/۱۳٪ بود. شایع‌ترین نوع ناهنجاری در این مطالعه تریزومی کروموزوم ۲۱ (۷/۶۱٪) بود و دومین ناهنجاری کروموزومی شایع تریزومی ۱۸ (۱/۰۱٪) بود.

جدول ۴- مقایسه خطر نسبی خام و تعدیل یافته پیامد نامطلوب بارداری در زنان باردار با غربالگری آنوپلوئیدی مثبت

متغیر	نسبت شانس خطر خام با فاصله اطمینان ۹۵٪	p	نسبت شانس خطر تعدیل یافته با فاصله اطمینان ۹۵٪	p
نتایج نامطلوب بارداری	۱/۸۷ (۱/۱۵-۳/۰۳)	۰/۰۴	۱/۷۹ (۱/۰۹-۲/۹۶)	۰/۰۲
سن < ۳۵ سال	۱/۰۴ (۰/۶۲-۱/۷۳)	۰/۸۷	۰/۹۶ (۰/۵۶-۱/۶۷)	۰/۹۰
شاخص توده بدنی				
۲۰-۲۴/۹۹	۱	۱	۱	۱
۲۵-۲۹/۹۹	۱/۱۴ (۰/۶۶-۱/۹۷۳)	۰/۶۴	۱/۲۲ (۰/۱۲-۶۹/۱۴)	۰/۴۸
کمتر از ۳۰	۱/۴۸ (۰/۷۹-۲/۸۰)	۰/۲۲	۱/۴۸ (۰/۱۴-۱/۸۴)	۰/۰۹
بیشتر از ۳۰	۰/۴۹ (۰/۱۴-۱/۷۷)	۰/۲۸	۰/۵۱ (۰/۶۲-۱/۷۳)	۰/۳۰
نخست‌زایی	۱/۱۲ (۰/۷۳-۱/۹۵)	۰/۴۷	۱/۴۰ (۰/۸۳-۲/۳۷)	۰/۲۰

همکاران (۲۰۱۷) که با هدف تعیین میزان خطر ناهنجاری‌های جنینی و عوارض نامطلوب بارداری در زنان با غربالگری آنوپلوئیدی مثبت انجام شد، نشان داد که اکثر پیامدهای نامطلوب بارداری با آزمون غربالگری ترکیبی قابل پیشگویی است (۱۲) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت. همچنین در مطالعه داگوف (۲۰۱۰) که با هدف بررسی ارتباط بین غربالگری

بحث

در این مطالعه پیامدهای نامطلوب بارداری (سقط جنین، پره‌اکلامپسی، زایمان زودرس، تأخیر رشد داخل رحمی و مرگ داخل رحمی جنین و بستری شدن نوزاد در بخش مراقبت ویژه) در زنان با غربالگری آنوپلوئیدی مثبت (مواجهه یافته) بیش از گروه شاهد بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود. مطالعه ولامکوندو و

¹ Klinefelter syndrome

در مطالعه اخیر سن زنان باردار با غربالگری آنپلوئیدی پرخطر بیشتر از زنان باردار کم‌خطر بود و این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌داری بود که با مطالعه ری و همکاران (۲۰۱۱) که با هدف تشخیص زودهنگام پره‌اکلامپسی به‌وسیله تست غربالگری چهارگانه انجام شده بود و دو گروه از نظر سن اختلاف معنی‌داری داشته و زنان گروه مورد مسن‌تر از گروه شاهد بودند (۲۲)، همخوانی داشت. همچنین در مطالعه حسن‌زاده و همکاران (۲۰۱۴) نیز سن مادران با خطر آنپلوئیدی در جنین ارتباط داشت (۲۱)، ولی با نتایج مطالعه یو و همکاران (۲۰۱۷) که در آن بین دو گروه از نظر سنی اختلاف آماری معنی‌دار وجود نداشت، ولی از لحاظ شاخص توده بدنی بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود داشت و گروه مورد دارای شاخص توده بدنی بالاتری بودند (۲۳، ۲۴)، که با مطالعه حاضر همخوانی نداشت. در مطالعه حاضر بین شاخص توده بدنی و تعداد بارداری در دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت. تجزیه و تحلیل کاربوتایپ جنین از سقط خودبه‌خود، آمنیوسنتز ژنتیکی و نوزادان زنده و مرده متولد شده، نشان می‌دهد که با افزایش سن مادر، خطر ابتلاء به آنپلوئیدی به‌طور مداوم افزایش می‌یابد (۲۵، ۲۶). شایع‌ترین نوع آنپلوئیدی در زنان مسن، تریزومی اتوزومال است. مبنای بیولوژیکی این مشاهده این است که تخمک‌ها در طول دوره جنین (از ماه پنجم دوره جنینی) به متافاز I می‌رسند و در این مرحله باقی می‌مانند تا درست قبل از تخمک‌گذاری که این تقسیم سلولی را ادامه می‌دهند. به‌نظر می‌رسد این فاصله زمانی احتمال خطر تقسیم نابرابر کروموزوم را افزایش می‌دهد. افزایش خطر آنپلوئیدی مربوط به سن ممکن است مربوط به استرس اکسیداتیو جمعی، کاهش تعداد تخمک‌های طبیعی برای بلوغ و کوتاه شدن تلومرهای تخمک باشد (۳۲-۲۷).

از نقاط قوت این مطالعه این بود که همه آمنیوسنتزها توسط یک نفر از همکاران تیم تحقیق (پریناتولوژیست) انجام شد. همچنین تمام بررسی آنالیز کروموزومی در یک آزمایشگاه ژنتیک پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بابل صورت گرفت.

تریمر اول و دوم با عوارض نامطلوب بارداری انجام شد نیز ارتباط معنی‌داری بین غربالگری و تعدادی از عوارض نامطلوب بارداری وجود داشت، ولی با وجود این ارتباط، حساسیت و ارزش پیشگویی‌کنندگی مثبت بسیار پایینی از نظر کاربرد بالینی برای عوارض نامطلوب بارداری داشت (۱۷).

آندرسون و همکاران (۲۰۱۲) با یک مقاله مروری توصیه نمودند زنانی که در سه ماهه اول و دوم بارداری از نظر غربالگری آنپلوئیدی در گروه پرخطر قرار گرفتند، باید از نظر بروز پره‌اکلامپسی پرخطر تلقی شوند و مدیریت مناسب جهت پیشگیری از بروز پره‌اکلامپسی را دریافت نمایند (۱۳). البته برخی مطالعات نتیجه‌گیری کردند، بروز عوارض نامطلوب بارداری در زنان با غربالگری آنپلوئیدی مثبت، قدرت پیشگویی کمی دارد و نیاز به مطالعه بیشتری وجود دارد (۲۰-۱۸).

از یافته‌های دیگر این مطالعه، تعیین میزان ناهنجاری کروموزومی در زنان باردار آمنیوسنتز شده به تفکیک نوع ناهنجاری بود. شایع‌ترین ناهنجاری در مطالعه حاضر تریزومی ۲۱ و دومین ناهنجاری کروموزومی شایع تریزومی ۱۸ بود. میزان ناهنجاری‌های جنینی منجر به سقط در زنان با غربالگری آنپلوئیدی مثبت مشابه با مطالعه مانیم و همکار (۲۰۱۲) بود. در این مطالعه، از میان ۲۲۸ مادر باردار آمنیوسنتز شده، ۱۹۷ مورد (۸۶/۴٪) دارای کاریوتیپ طبیعی، ۱۴ نفر (۶/۱٪) تریزومی ۲۱، ۵ مورد (۲/۶٪) تریزومی ۱۸، ۷ مورد (۲/۷٪) تالاسمی مینور و ماژور، ۴ مورد (۱/۸٪) شکست خوردن از نظر تکنیکی و ۱ مورد (۰/۴٪) تریپلوئیدی گزارش شد (۱۵).

یافته دیگر این مطالعه، تعیین بروز عوارض بعد از انجام آمنیوسنتز بود که در بین ۱۹۷ نفر مادر باردار که به‌دلیل تست غربالگری آنپلوئیدی مثبت آمنیوسنتز شدند، ۱ مورد (۰/۵٪) منجر به سقط جنین به‌دنبال پارگی کیسه آب و نشست مایع آمنیون شد. در مطالعه حسن‌زاده و همکاران (۲۰۱۴) نیز میزان خطر سقط به‌دنبال آمنیوسنتز ۱٪ گزارش شد (۲۱).

با غربالگری آنوپلوئیدی پرخطر ۱/۶۳ برابر زنان باردار کم‌خطر بودند. بعد از تعدیل عوامل مداخله‌گر سن، تعداد بارداری و شاخص توده بدنی، میزان خطر نسبی بروز نتایج نامطلوب بارداری در زنان با غربالگری آنوپلوئیدی پرخطر ۱/۷۹ برابر زنان باردار کم‌خطر بود. با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه، تشخیص زودهنگام ناهنجاری‌های جنینی به‌وسیله تست‌های غربالگری و آمیوسنتز، بیانگر شناسایی زودهنگام زنان باردار در معرض خطر داشتن فرزند مبتلا به اختلالات کروموزومی و نتایج نامطلوب بارداری می‌باشد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از زحمات معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل در راستای تأمین اعتبارات مالی لازم طرح فوق (با کد ۹۷۰۶۱۱۳) و نیز از همکاری رؤسا و مسئولین محترم بیمارستان روحانی بابل و همچنین از تمام شرکت‌کنندگانی که با وجود شرایط سخت بارداری در این پژوهش یاری‌رسان ما بودند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود. لازم به ذکر است که این مقاله از پایان‌نامه دانشکده پزشکی استخراج گردیده است.

از محدودیت‌های این مطالعه این بود که تمام آزمایشات غربالگری آنوپلوئیدی سرمی و سونوگرافی NT توسط یک آزمایشگاه یا سونوگرافیست انجام نشد، اما چون برای انجام آزمایشات غربالگری آنوپلوئیدی سرمی در هر سه آزمایشگاه رفرال مورد استفاده برای نمونه‌های تحقیق از دستگاه ایمونواسی نوع (Simens,XPT, Center) ساخت کشور آلمان استفاده شده است که دارای تأییدیه FDA می‌باشد و به‌صورت Close بدون دخالت اپراتور سنجش هورمون‌ها اندازه‌گیری گردید، این محدودیت کنترل گردید.

پیشنهاد می‌شود میزان حساسیت و ویژگی غربالگری تریمستر اول و دوم با هر یک از پیامدهای نامطلوب بارداری سنجیده شود. همچنین رابطه احتمالی بین مارکرهای غیرطبیعی سرمی تست غربالگری آنوپلوئیدی مادر با پیامدهای درازمدت نوزادی مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

به‌طورکلی نتایج نامطلوب بارداری در زنان باردار با غربالگری آنوپلوئیدی مثبت به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه زنان باردار با غربالگری آنوپلوئیدی کم‌خطر است. میزان خطر نسبی بروز نتایج نامطلوب بارداری در زنان

منابع

1. Bringman JJ. Invasive prenatal genetic testing: A Catholic healthcare provider's perspective. *Linacre Q* 2014; 81(4):302-313.
2. Milunsky A, Milunsky JM. Genetic disorders and the fetus: diagnosis, prevention, and treatment: John Wiley & Sons; 2015.
3. Driscoll DA, Gross S. Prenatal screening for aneuploidy. *New England Journal of Medicine* 2009; 360(24):2556-62.
4. Driscoll DA, Morgan MA, Schulkin J. Screening for Down syndrome: changing practice of obstetricians. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(4):459.e1-459.e4599.
5. Group TNPSW, Gregg AR, Gross S, Best R, Monaghan K, Bajaj K, et al. ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy. *Genetics in Medicine* 2013; 15(5):395.
6. Allen EG, Freeman SB, Druschel C, Hobbs CA, O'Leary LA, Romitti PA, et al. Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Hum Genet* 2009; 125(1):41-52.
7. Bouman K, Bakker MK, Birnie E, Ter Beek L, Bilardo CM, van Langen IM, et al. The impact of national prenatal screening on the time of diagnosis and outcome of pregnancies affected with common trisomies, a cohort study in the Northern Netherlands. *BMC pregnancy and childbirth* 2017; 17(1):4.
8. de Walle, H. E. Moghaddasi MS. Sunflower tissue culture. *Advances in Environmental Biology* 2011; 746-56.
9. Ahmed S, Bryant LD, Cole P. Midwives' perceptions of their role as facilitators of informed choice in antenatal screening. *Midwifery* 2013; 29(7):745-750.
10. Ternby E, Ingvaldstad C, Annerén G, Axelsson O. Midwives and information on prenatal testing with focus on Down syndrome. *Prenat Diagn* 2015; 35(12):1202-1207.
11. Driggers RW, Seibert DC. Prenatal screening: new guidelines, new challenges. *The Journal for Nurse Practitioners* 2008; 4(5):351-6.

12. Vellamkonda A, Vasudeva A, Bhat RG, Kamath A, Amin SV, Rai L, et al. Risk Assessment at 11-14-Week Antenatal Visit: A Tertiary Referral Center Experience from South India. *J Obstet Gynaecol India* 2017; 67(6):421-427.
13. Anderson U, Olsson M, Kristensen K, Åkerström B, Hansson S. Biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta* 2012; 33:S42-S7.
14. Pergament E, Stein A, Fiddler M, Cho N, Kupfermink M. Adverse pregnancy outcome after a false-positive screen for Down syndrome using multiple markers. *Obstetrics & Gynecology* 1995; 86(2):255-8.
15. Munim S, Ismail H. Pregnancy loss rate following amniocentesis. *Journal of the Pakistan Medical Association* 2012; 62(6):545.
16. Green-top Guideline No.8, Amniocentesis and chorionic villus sampling, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London. June 2010. https://cdn1.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/2413/2014/08/Amniocentesis_RoyalCollege_ResArt_2010.pdf
17. Dugoff L; Society for Maternal-Fetal Medicine. First- and second-trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 2010; 115(5):1052-1061.
18. Feyzbakhsh S, Mozaffari R, Tajik A, Zafarnia M, Fardmanesh A. Triple test and pregnancy outcome association. *Academic Research International* 2013; 4(1):368.
19. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15:191.
20. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, Downing C, Jessup K, Haidar Z, et al. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218(1):126.e1-126.e13.
21. Hasanazadeh R, Naghizadeh S, Azari S, Ebrahimpour Mirza Rezaei M. Diagnosis of Aneuploidies by amniocentesis in high risk cases of first trimester screening test. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 17(119):18-26.
22. Ree PH, Hahn WB, Chang SW, Jung SH, Kang JH, Cha DH, et al. Early detection of preeclampsia using inhibin a and other second-trimester serum markers. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29(4):280-6.
23. Yu N, Cui H, Chen X, Chang Y. First trimester maternal serum analytes and second trimester uterine artery Doppler in the prediction of preeclampsia and fetal growth restriction. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017; 56(3):358-361.
24. Bahrami Taghanaki HR, Hashemian M, Lotfalizadeh M, Noras MR. The relationship between Body Mass Index (BMI) and birth weight and some pregnancy outcomes. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 19(30):1-8.
25. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 1981; 58(3):282-285.
26. Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA* 1983; 249(15):2034-2038.
27. Hu X, Roberts JR, Apopa PL, Kan YW, Ma Q. Accelerated ovarian failure induced by 4-vinyl cyclohexene diepoxide in Nrf2 null mice. *Mol Cell Biol* 2006; 26(3):940-954.
28. Warburton D. The effect of maternal age on the frequency of trisomy: change in meiosis or in utero selection?. *Prog Clin Biol Res* 1989; 311:165-181.
29. Freeman SB, Yang Q, Allran K, Taft LF, Sherman SL. Women with a reduced ovarian complement may have an increased risk for a child with Down syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 66(5):1680-1683.
30. Kline J, Kinney A, Levin B, Warburton D. Trisomic pregnancy and earlier age at menopause. *Am J Hum Genet* 2000; 67(2):395-404.
31. Keefe DL, Franco S, Liu L, Trimarchi J, Cao B, Weitzen S, et al. Telomere length predicts embryo fragmentation after in vitro fertilization in women--toward a telomere theory of reproductive aging in women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(4):1256-60; discussion 1260-1.
32. Liu L, Franco S, Spyropoulos B, Moens PB, Blasco MA, Keefe DL. Irregular telomeres impair meiotic synapsis and recombination in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2004; 101(17):6496-501.

