

بررسی آزمایشات غربالگری پیش از تولد مادران باردار و مقایسه آن با کاریوتیپ جنین

مجتبی بکناشیان^۱، مریم صدقی^۲، دکتر منصور صالحی^۳، فاطمه سادات میرلوحی^۴، دکتر الهه زارعان^۵، دکتر عاطفه باقرصاد^۶، دکتر صادق ولیان^۷، رسول سراییان^۸، مجید حسین زاده^۹*

۱. دانشجوی دکتری تخصصی پزشکی مولکولی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. کارشناس ارشد ژنتیک، آزمایشگاه ژنتیک پزشکی، مرکز آموزشی درمانی الزهراء (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۳. استاد گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی و آزمایشگاه ژنتیک پزشکی، مرکز آموزشی درمانی الزهراء (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۴. دانشجوی کارشناسی ژنتیک، گروه ژنتیک، شاخه فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران.
۵. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۶. کارشناس مسئول گروه ژنتیک، مرکز کنترل بیماری‌ها، وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران.
۷. استاد گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.
۸. پزشک کارشناس مسئول، بیمه سلامت اصفهان، اصفهان، ایران.
۹. دانشجوی دکتری تخصصی ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، واحد بین‌الملل دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۸/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۰۳

خلاصه

مقدمه: با توجه به شیوع نسبتاً زیاد سندرم داون (یک در هر ۷۰۰ زایمان)، روش‌های گوناگون غربالگری برای شناسایی زنان باردار ابداع شده است. در صورتی که نتایج تست غربالگری مثبت باشد، تست‌های ژنتیک پیش از تولد توصیه می‌شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی آزمایشات غربالگری و مقایسه آن با نتایج کاریوتیپ جنین انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مقطعی، توصیفی و تحلیلی، نتایج تست‌های غربالگری و آزمایشات ژنتیک ۱۰۰۹ زن بارداری که در سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ بر اساس نتایج تست غربالگری در خطر ابتلاء به آنیوپلوئیدی بوده و به دنبال آن تست کاریوتیپ انجام داده بودند و نتایج هر دو تست در دسترس بود، مورد بررسی قرار گرفت. اطلاعاتی شامل مشخصات فردی، سابقه تولد فرزند مبتلا به سندرم داون، وجود نسبت فامیلی بین پدر و مادر، نتایج تست‌های غربالگری و آزمایش ژنتیک، در پرسشنامه طراحی شده تکمیل گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۹) و آزمون‌های آماری انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بر اساس نتایج آزمایش ژنتیک، ۵۹ مورد (۶٪) از جنین‌های مورد مطالعه مبتلا به آنیوپلوئیدی بودند که از این تعداد ۴۱ مورد سندرم داون داشتند. در این مطالعه بین آزمایشات غربالگری و بروز آنیوپلوئیدی ارتباط معنی‌داری وجود داشت ($p < ۰/۰۵$)، ولی بین خطر نقص لوله عصبی (NTD) با آنیوپلوئیدی ارتباط معنی‌داری وجود نداشت ($p > ۰/۰۵$). همچنین بین NT بیشتر از ۳ میلی‌متر و بروز آنیوپلوئیدی ارتباط معنی‌داری مشاهده شد ($p < ۰/۰۰۱$). در محاسبه انجام شده حساسیت تست NT جهت غربالگری آنیوپلوئیدی ۴۷٪ و ویژگی تست ۹۰٪ به‌دست آمد.

نتیجه‌گیری: آزمایشات غربالگری سلامت جنین می‌توانند در یافتن زنان در معرض خطر داشتن فرزند مبتلا به اختلالات کروموزومی کمک کننده باشند. مطالعات بیشتر جهت تعیین حساسیت تست‌های غربالگری توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: آنیوپلوئیدی، تست غربالگری، سندرم داون، کاریوتیپ

* نویسنده مسئول مکاتبات: مجید حسین‌زاده؛ دانشکده پزشکی، واحد بین‌الملل دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. تلفن: ۰۳۱-۳۶۲۰۱۲۸۱؛ پست الکترونیک: hosseinzadeh@alzahra.mui.ac.ir

مقدمه

تشخیص ژنتیک پیش از تولد برای اولین بار در سال ۱۹۶۶ توسط استیل و بری انجام گرفت. آنها نشان دادند که ساختمان کروموزومی یک جنین را می‌توان با تجزیه و تحلیل سلول‌های کشت داده شده متعلق به مایع آمنیون تعیین نمود (۱). امروزه امکان تشخیص پیش از تولد صدها سندرم ژنتیکی با تکنولوژی‌های جدید به وجود آمده است (۲). در سه دهه اخیر، تشخیص پیش از تولد به‌طور وسیعی مورد توجه قرار گرفته است. با وجود اینکه برای یک زوج تصمیم به خاتمه بارداری به‌دنبال انجام تست‌های تشخیص پیش از تولد هرگز آسان نیست، ولی همچنان این تست‌ها توسط بسیاری از زوجین در معرض احتمال خطر داشتن فرزند مبتلا به اختلال ارثی خطرناک‌گزینه می‌شود (۳).

با توجه به شیوع نسبتاً زیاد سندرم داون (یک در هر ۷۰۰ زایمان) در سال‌های اخیر، انواع گوناگونی از روش‌های غربالگری برای شناسایی زنان باردار که احتمال ابتلاء جنین آنها به سندرم داون بالاست، ایجاد شده است. تست‌های غربالگری، موجب کاهش انجام تست‌های ژنتیک تشخیص پیش از تولد شده است که به دنبال آن، احتمال خطر سقط جنین و هزینه زیاد انجام تست، به‌طور مطلوبی کاهش می‌یابد. برای زنان بارداری که در آنها نتایج تست غربالگری مثبت باشد، تست‌های ژنتیک پیش از تولد مانند کاریوتایپ از مایع آمنیون یا پرزهای جنینی توصیه می‌شود (۴).

بروز سندرم داون با سن مادر ارتباط مستقیم دارد؛ به‌طوری‌که خطر تولد نوزادان مبتلا به سندرم داون در مادران تا سن ۳۰ سالگی تقریباً ثابت بوده و حدود ۱ مورد در هر ۱۰۰۰ زایمان می‌باشد و از آن پس به صورت تصاعدی افزایش می‌یابد؛ به‌طوری‌که در سن ۳۵ سالگی، ۱ مورد در هر ۲۵۰ زایمان و در سن ۴۰ سالگی، ۱ مورد در هر ۷۵ زایمان می‌باشد. با این حال حدود ۷۰٪ موارد سندرم داون در زنان زیر ۳۵ سال بروز می‌کند، زیرا تعداد بارداری در این سنین بسیار بیشتر است (۵).

در تست غربالگری سه ماهه اول بارداری، به منظور برآورد ریسک آنیوپلوئیدی، اندازه‌گیری ضخامت پشت گردن جنین (NT) در سونوگرافی، بیومارکرهای سرمی

مادر (Free β hCG و PAPP) به همراه سن مادر محاسبه می‌شود. ریسک آنیوپلوئیدی با به دست آوردن چندین میانه (multiple of median=MOM) برای هر مارکر اندازه‌گیری شده توسط آزمایشگاه و ضرب کردن نسبت احتمال هر MOM در ریسک اولیه مادر به‌دست می‌آید (۶، ۷).

غربالگری سه ماهه دوم شامل تست‌های تریپل مارکر و کوآد مارکر می‌باشد که در تست اول میزان β HCG، AFP و استریول غیرکونژوگه سرم مادر بررسی شده و در تست دوم علاوه بر موارد اندازه‌گیری شده در تست تریپل، اینهیبین آ (Inhibin A) نیز اندازه‌گیری می‌شود (۸).

در آزمایشات غربالگری دو مرحله‌ای، تلفیقی از نتایج تست‌های سه ماهه اول و دوم استفاده می‌شود که به‌صورت ترکیبی^۱ یا متوالی^۲ می‌باشد. در آزمون ترکیبی، نتیجه نهایی پس از انجام مرحله دوم و با تلفیق نتایج تست‌های مرحله اول و دوم اعلام می‌شود. در آزمون متوالی بستگی به نتایج آزمون مرحله اول، نیاز به انجام آزمون مرحله دوم مشخص می‌شود و بسته به خطر آنیوپلوئیدی، تصمیم به انجام آزمایش ژنتیک یا غربالگری مرحله دوم گرفته می‌شود (۶، ۹).

در کشور ما با توجه به نبودن گایدلاین بومی شده جهت انجام آزمایشات پیش از تولد، هر یک از متخصصین یکی از تست‌ها را انجام داده و از طرفی سازمان‌های بیمه‌گر نیز هر کدام آستانه‌ای از خطر (cut off) را برای تأیید انجام آزمایشات تهاجمی پذیرفته‌اند که برای رسیدن به یک وضعیت استاندارد، بررسی نتایج تست‌های غربالگری انجام شده ضروری می‌نماید، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی آزمایشات غربالگری پیش از تولد مادران و مقایسه آن با نتایج کاریوتیپ جنین در شهر اصفهان در سال ۱۳۹۴ انجام شد.

روش کار

در این مطالعه مقطعی، توصیفی و تحلیلی، نتایج تست‌های غربالگری و آزمایشات ژنتیک ۱۰۰۹ زن

¹ Integrated

² Sequential

بارداری که در سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ بر اساس نتایج تست غربالگری در خطر ابتلاء به آنیوپلوئیدی بوده و به دنبال آن تست کاربوتیپ انجام داده بودند و نتایج هر دو تست در دسترس بود، مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به دستورالعمل وزارت بهداشت، تست غربالگری سندرم داون می‌بایست به تمام زنان باردار پیشنهاد شود، لذا تمام زنان بارداری که در بازه زمانی ذکر شده برای آنها تست‌های غربالگری انجام شده و به دنبال آن کاربوتیپ جنین انجام داده بودند، وارد مطالعه شدند. مادران باردار مبتلا به بیماری‌های پره‌اکلامپسی، پرفشاری خون حاملگی و بیماری مزمن سیستمیک به خاطر تأثیر این بیماری‌ها بر مارکرهای سرمی مادر، از مطالعه خارج شدند. به علت آنکه مطالعه از نوع مقطعی توصیفی می‌باشد، به جای تعیین حجم نمونه از جمعیت، با روش سرشماری از تمام نمونه‌های در دسترس استفاده گردید. اطلاعات مورد نیاز شامل سن مادر، تعداد زایمان، سابقه تولد فرزند مبتلا به سندرم داون، سابقه بیماری ژنتیکی در فامیل، وجود نسبت فامیلی بین پدر و مادر و سن جنین در زمان غربالگری و آزمایش ژنتیک در پرسشنامه طراحی شده ثبت گردید. سپس این اطلاعات با استفاده از نتایج سونوگرافی NT-NB انجام شده توسط رادیولوژیست‌هایی که صلاحیت انجام این نوع سونوگرافی توسط آنها به‌وسیله انجمن علمی رادیولوژی مورد تأیید قرار گرفته بود و ضمناً تأییدیه انجمن (FMF)^۱ را داشتند، تکمیل گردید. مارکرهای سرمی اندازه‌گیری شده در تست‌های غربالگری شامل مقدار (-MS AFP human chorionic (hCG) estriol, Inhibin A, gonadotropin unconjugated (UE3), α -fetoprotein (AFP) که توسط آزمایشگاه‌هایی مورد تأیید اداره امور آزمایشگاه‌های

معاونت درمان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و بر اساس استانداردهای آزمایشگاه مرجع سلامت و دارای کنترل کیفی صورت گرفته بود، جمع‌آوری گردید. دریافت تأییدیه کنترل کیفی به معنای تأیید روایی و پایایی انجام تست توسط آزمایشگاه است. تست‌های غربالگری UE3 و Inh A به روش ELIZA و سایر آنابولیت‌ها با سیستم بسته به روش کمی لومینسانس ایمونواسی (CLIA) و همگی با سیستم کنترل کیفی اندازه‌گیری شده بودند. نتایج کاربوتیپ با روش استاندارد G باندینگ و بر اساس گزارش‌دهی استاندارد ISCN-2013 توسط سه آزمایشگاه ژنتیک استان انجام شده که مورد تأیید اداره ژنتیک وزارت بهداشت بودند، جمع‌آوری و تکمیل گردید. داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۹) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. متغیرهای کمی به صورت میانگین \pm انحراف معیار یا میان و متغیرهای کیفی به صورت تعداد (درصد) ارائه شدند. برای مقایسه متغیرهای کیفی و کمی بین افراد، بر اساس نتایج غربالگری و نتایج آزمایش ژنتیک به ترتیب از کای اسکوئر و تی تست یا آنالیز واریانس استفاده گردید. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مجموع پرونده ۱۰۰۹ زن باردار شامل نتایج مارکرهای سرمی تست‌های غربالگری، سونوگرافی NT-NB و نتایج تست‌های ژنتیک بررسی شد. رده سنی زنان باردار مورد بررسی بین ۱۸-۴۷ سال و میانگین سنی آنها ۳۴ سال بود (جدول ۱).

جدول ۱- توزیع فراوانی نسبی سن مادر در جمعیت مورد مطالعه

سن مادر (سال)	تعداد	درصد
کمتر از ۲۴ سال	۷۳	۷
۲۵-۳۴	۴۰۸	۴۰
۳۵-۳۹	۳۲۱	۳۲
بیشتر از ۴۰ سال	۲۰۷	۲۱

۲۳۷ مورد تست غربالگری آزمایشگاهی سه ماهه اول (دوبل تست)، ۷۰۸ نفر تست غربالگری آزمایشگاهی سه ماهه دوم و ۶۴ مورد نیز هر دو مرحله (غربالگری سه ماهه اول و سه ماهه دوم) را انجام داده بودند. زمان انجام تست‌های غربالگری سه ماهه اول در این مطالعه بین ۱۱-۱۷ هفته و سه ماهه دوم بین ۲۲-۱۲ هفته در نظر گرفته شد (جدول ۲).

۵ نفر از جمعیت مورد مطالعه سابقه فرزند با تریزومی ۲۱ و یک مورد سابقه فرزند با تریزومی ۱۸ داشتند. در جمعیت مورد مطالعه، ۱۰۰۶ مورد نمونه‌گیری از مایع آمنیون و ۳ مورد از پرزهای کوریونی جنین بوده است. ۷۰ نفر (۷٪) از جمعیت مورد مطالعه ازدواج فامیلی داشتند. ۵۰ نفر (۵٪) از مراجعین سابقه بیماری ژنتیک در فامیل گزارش کردند که حدود نیمی از آنها معلولیت ذهنی بوده است.

جدول ۲- توزیع فراوانی تست‌های غربالگری به تفکیک نوع تست در جمعیت مورد مطالعه

نوع تست غربالگری	تعداد	درصد	میانگین سن جنین در زمان آزمایش	آستانه خطر برای انجام کاربوتیپ (cut off)
سه ماهه اول	۲۳۷	۲۴	۱۳	۱/۲۵۰
تریپل تست	۵۰۵	۵۰	۱۶	۱/۲۷۰
سه ماهه دوم کوآد تست	۲۰۳	۲۰	۱۶	۱/۲۷۰
تست متوالی	۶۴	۶	-----	۱/۲۷۰

بر اساس نتایج آزمایشات ژنتیک، ۵۹ مورد (تقریباً ۶٪) از جنین‌های جمعیت مورد مطالعه مبتلا به آنیوپلوئیدی و اختلالات کروموزومی بودند که از این تعداد ۴۱ مورد سندرم داون، چهار مورد سندرم ۴۷ کروموزومی با یک کروموزوم X اضافه، سه مورد سندرم ترنر، ۱ مورد تریزومی ۱۸ و ۱۰ مورد اختلالات ساختاری کروموزومی (ترانسلوکاسیون، حذف و ...) داشتند (جدول ۳).

بررسی وضعیت استخوان بینی (Nasal Bone) در ۶۹۱ جنین، نشان‌دهنده وجود NB در ۶۱۲ نفر (۸۸/۶٪) و عدم وجود NB در ۷۹ نفر (۱۱/۴٪) بود. نتایج سونوگرافی NT در ۶۳۳ جنین گزارش شد که NT کمتر از ۳ میلی‌متر در ۵۰۳ نفر (۷۹/۵٪) و NT بیشتر از ۳ میلی‌متر در ۱۳۰ نفر (۲۰/۵٪) از جنین‌ها گزارش گردید. حداقل سن در زمان انجام کاربوتیپ (بر روی نمونه پرز جنینی یا آمنیوسنتز) ۱۲ هفته و حداکثر ۲۴ هفته و میانگین سن جنین ۱۷ هفته بود.

جدول ۳- نتایج آزمایش ژنتیک

نتیجه آزمایش ژنتیک	تعداد	درصد
نرمال XX	۴۹۸	۴۹
نرمال XY	۴۵۲	۴۵
آنپلوئیدی	۵۹	۶
جمع	۱۰۰۹	۱۰۰

نیز بین سن مادر و بروز سندرم داون ارتباط قابل توجه وجود داشت و این ارتباط در زنان بالای ۴۰ سال معنی‌دار بود ($p < 0.05$).

ارتباط معنی‌داری بین سندرم داون و ازدواج فامیلی در مطالعات قبلی مشاهده نشده است (۱۱، ۱۲) که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت. در مطالعه حاضر نیز در ۷٪ ازدواج فامیلی، ۳ مورد جنین مبتلا به آنیوپلوئیدی

در جمعیت مطالعه شده، ریسک سندرم داون در ۹۲۳ نفر مشخص شده بود که از این تعداد ۷۴۹ نفر خطر بیشتر از ۱/۲۷۰ داشتند و ۲۵ مورد از جنین‌های مبتلا به سندرم داون در این گروه قرار داشتند.

بحث

مطالعات مختلف رابطه مستقیم بین سن مادر و بروز سندرم داون را نشان داده‌اند (۵، ۱۰). در مطالعه حاضر

بودند که این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p < 0.05$).

در مطالعه حاضر زمان انجام تست‌های غربالگری سه ماهه اول بین ۱۷-۱۱ هفته و میانگین سن جنین در زمان انجام تست ۱۳ هفته بود که بر اساس منابع علمی، انجام آن بین ۱۳-۱۱ هفته و ۶ روز توصیه شده است (۱۳). با توجه به اهمیت زمان انجام تست‌های غربالگری و محاسبه میانگین سطح سرمی مارکرها (MOM) بر اساس سن جنین، لازم است پزشکان درخواست کننده نسبت به رعایت بازه‌های زمانی ذکر شده توجه کافی نمایند.

در مطالعه حاضر زمان انجام تست‌های غربالگری سه ماهه دوم بین ۲۱-۱۲ هفته و میانگین سن جنین در موقع آزمایش ۱۶ هفته بود که بر اساس منابع علمی، انجام آن بین هفته ۲۲-۱۵ بارداری توصیه شده است (۱۴). با توجه به اینکه در کشور ما مجوز سقط تا هفته ۱۹ حاملگی صادر می‌شود، انجام تست‌های غربالگری سه ماهه دوم بر اساس پروتکل وزارت بهداشت، حداکثر تا هفته ۱۷ توصیه می‌شود تا فرصت انجام تست ژنتیک در صورت نیاز فراهم باشد (۱۵).

در مطالعه حاضر ۶۰ نفر هر دو مرحله تست‌های غربالگری سه ماهه اول و دوم را انجام داده بودند، در صورتی که بر اساس راهنمای بالینی نهادهای معتبر علمی، در صورت انجام تست به صورت مرحله‌ای نرخ تشخیص تا ۹۷٪ افزایش می‌یابد (۴، ۱۶).

در مطالعه حاضر بین خطر سندرم داون و ریسک تریزومی ۱۸ مشخص شده توسط آزمایشگاه و بروز آنیوپلوئیدی ارتباط معنی‌داری وجود داشت، ولی بین خطر نقص لوله عصبی (NTD) با آنیوپلوئیدی ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. با توجه به اینکه سندرم NTD یک بیماری مولتی فاکتوریال بوده و علل کروموزومی، تک ژنی و محیطی در آن دخیل است و در مطالعات مختلف ۶-۱۰٪ بیماران مبتلا به NTD دارای آنیوپلوئیدی بودند، این عدم ارتباط قابل توجیه می‌باشد (۱۷).

در مطالعه حاضر بین افزایش تیترا Free β hCG و بروز آنیوپلوئیدی و همچنین بین کاهش MOM مارکرهای AFP و UE3 و بروز آنیوپلوئیدی ارتباط معنی‌داری مشاهده شد، در حالی که بین MOM مارکرهای hCG و Inhibin A و بروز آنیوپلوئیدی ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. در مطالعات مختلف بین کاهش AFP و uE3 و بروز آنیوپلوئیدی و همچنین بین افزایش MOM مارکرهای hCG و Inhibin A و بروز آنیوپلوئیدی ارتباط نشان داده شده است (۱۸، ۱۹).

در مطالعه حاضر، بین NT بیشتر از ۳ میلی‌متر و نتایج آزمایش ژنتیک (آنیوپلوئیدی) ارتباط معنی‌داری مشاهده شد. در محاسبه انجام شده حساسیت تست NT جهت غربالگری آنیوپلوئیدی ۴۷٪ و ویژگی تست ۹۰٪ به دست آمد که در مطالعات مختلف نیز حساسیت بین ۴۵-۵۰٪ و ویژگی تست بین ۹۷-۹۵٪ گزارش شده است (۲۰، ۲۱). در مطالعه حاضر بین وجود یا عدم وجود NB و نتایج آزمایش ژنتیک (آنیوپلوئیدی) ارتباط قابل توجهی وجود داشت ولی این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار نبود. در محاسبه انجام شده حساسیت و ویژگی تست NB جهت غربالگری آنیوپلوئیدی به ترتیب ۲۱ و ۸۹٪ به دست آمد. در مطالعات مختلف نیز حساسیت تست کم ولی قابل قبول دانسته شده است (۳۵-۲۰٪) ولی برخی به علت پایین بودن حساسیت تست آن را پیشنهاد نمی‌کنند (۲۲، ۲۳).

از نقاط قوت مطالعه حاضر، تعداد حجم نمونه می‌باشد، ولی با توجه به اینکه در کشور ما مجوز سقط قانونی تا هفته ۱۸ بارداری داده می‌شود و سازمان‌های بیمه‌گر نیز بعد از این زمان هزینه انجام کاریوتیپ را نمی‌دهند، جمع‌آوری اطلاعات در این گروه با محدودیت مواجه بود.

نتیجه‌گیری

آزمایشات غربالگری سلامت جنین می‌توانند در یافتن زنان در معرض خطر داشتن فرزند مبتلا به اختلالات کروموزومی کمک کننده باشند. با توجه به روش‌های مختلف غربالگری سه ماهه اول و دوم بارداری مطالعات بیشتر جهت تعیین حساسیت و ویژگی این روش‌ها جهت انتخاب بهترین مدل برای کشور ما توصیه می‌شود.

⁴ neural tube defect

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل مطالعه کاربردی مصوب دفتر مطالعات و محاسبات بیمه‌ای سازمان بیمه سلامت ایران (شماره ۳۳۹۴۴۱) می‌باشد. بدین‌وسیله از زحمات آقای دکتر ریاضیات و خانم دکتر حسینی و همکاران آنها در دفتر مطالعات و همچنین از آقایان دکتر بانک، دکتر مشاوری،

دکتر حسینی دکتر سراییان و خانم داودی از اداره کل بیمه سلامت استان اصفهان و کارشناسان محترم آزمایشگاه‌های ژنتیک ژنوم، اصفهان و الزهراء (س)، تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

1. Bringman JJ. Invasive prenatal genetic testing: a Catholic healthcare provider's perspective. *Linacre Q* 2014; 81(4):302-13.
2. Milunsky A, Milunsky JM. Genetic disorders and the fetus: diagnosis, prevention, and treatment. New Jersey: John Wiley & Sons; 2015.
3. Driscoll DA, Gross S. Prenatal screening for aneuploidy. *N Engl J Med* 2009; 360(24):2556-62.
4. Gregg AR, Gross SJ, Best RG, Monaghan KG, Bajaj K, Skotko BG, et al. ACMG statement on noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy. *Genet Med* 2013; 15(5):395-8.
5. 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.
6. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353(19):2001-11.
7. Nicolaides KH, Syngelaki A, Ashoor G, Birdir C, Touzet G. Noninvasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207(5):374.e1-6.
8. Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Douglas Wilson R, Allen V, Blight C, et al. Prenatal screening for fetal aneuploidy. *J Obstet Gynaecol Canada* 2007; 29(2):146-61.
9. Benn PA, Campbell WA, Zelop CM, Ingardia C, Egan JF. Stepwise sequential screening for fetal aneuploidy. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(3):312.e1-5.
10. Natoli JL, Ackerman DL, McDermott S, Edwards JG. Prenatal diagnosis of Down syndrome: a systematic review of termination rates (1995–2011). *Prenat Diagn* 2012; 32(2):142-53.
11. Rezayat AA, Nazarabadi MH, Andalibi MS, Ardabili HM, Shokri M, Mirzaie S, et al. Down syndrome and consanguinity. *J Res Med Sci* 2013; 18(11):995-8. (Persian).
12. Rittler M, Liascovich R, López-Camelo J, Castilla EE. Parental consanguinity in specific types of congenital anomalies. *Am J Med Genet* 2001; 102(1):36-43.
13. Peuhkurinen S, Laitinen P, Honkasalo T, Ryyananen M, Marttala J. Comparison of combined, biochemical and nuchaltranslucency screening for Down syndrome in first trimester in Northern Finland. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92(7):769-74.
14. Cuckle H, Benn P, Wright D. Down syndrome screening in the first and/or second trimester: model-predicted performance using meta-analysis parameters. *Semin Perinatol* 2005; 29(4):252-7.
15. Genetics office, ministry of health. Iran University of Medical Sciences. Available at: URL: www.vct.iums.ac.ir/uploads/gharbalgari.syndrom.d.95html; 2015.
16. Boyd PA, DeVigan C, Khoshnood B, Loane M, Garne E, Dolk H, et al. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. *BJOG* 2008; 115(6):689-96.
17. Hume RF Jr, Drugan A, Reichler A, Lampinen J, Martin LS, Johnson MP, et al. Aneuploidy among prenatally detected neural tube defects. *Am J Med Genet* 1996; 61(2):171-3.
18. Ball RH, Caughey AB, Malone FD, Nyberg DA, Comstock CH, Saade GR, et al. First- and second-trimester evaluation of risk for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2007; 110(1):10-7.
19. Reddy UM, Mennuti MT. Incorporating first-trimester Down syndrome studies into prenatal screening: executive summary of the National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2006; 107(1):167-73.

20. Weiner Z, Goldstein I, Bombard A, Applewhite L, Itzkovits-Eldor J. Screening for structural fetal anomalies during the nuchal translucency ultrasound examination. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(2):181.e1-5.
21. Bahado-Singh RO, Wapner R, Thom E, Zachary J, Platt L, Mahoney MJ, et al. Elevated first-trimester nuchal translucency increases the risk of congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(5):1357-61.
22. Odibo AO, Sehdev HM, Dunn L, McDonald R, Macones GA. The association between fetal nasal bone hypoplasia and aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2004; 104(6):1229-33.
23. Malone FD, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Berkowitz RL, et al. First-trimester nasal bone evaluation for aneuploidy in the general population. *Obstet Gynecol* 2004; 104(6):1222-8.

