

# بررسی میزان شیوع آنوپلوئیدی‌ها در حاملگی‌ها با نتیجه پرخطر غربالگری جنین در کلینیک پریناتالوژی سبزوار در سال‌های ۹۸-۱۳۹۵

دکتر فاطمه دلخوش<sup>۱</sup>، مژده ناوی‌نژاد<sup>۲</sup>، معصومه شریف‌زاده<sup>۳</sup>، مریم سادات نقیبی نسب<sup>۴</sup>،  
دکتر میترا افتخاری یزدی<sup>۵\*</sup>

۱. پزشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۲. کارشناس ارشد مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۳. کارشناس ارشد مشاوره در مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۴. کارشناس مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۵. استادیار گروه پریناتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۷/۰۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۰/۰۵

## خلاصه

**مقدمه:** غربالگری صحیح و بادقت ناهنجاری‌های مادرزادی و بیماری‌های ژنتیکی، سبب کاهش تولد نوزادان دارای اختلال شده و بررسی دقت تشخیصی تست‌های انجام شده امری ضروری است. بنابراین مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان شیوع آنوپلوئیدی‌ها در حاملگی‌های با نتیجه پرخطر غربالگری جنین انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه مقطعی (توصیفی-تحلیلی) در سال‌های ۹۸-۱۳۹۵ بر روی ۱۴۵۴ نفر از مراجعین به کلینیک پریناتولوژی سبزوار انجام گرفت. پس از اخذ ثبت اطلاعات دموگرافیک، شیوع آنوپلوئیدی‌ها در حاملگی‌های با نتیجه پرخطر ثبت شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (v.26) و آزمون‌های کای دو و دقیق فیشر انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** در بررسی نتیجه تست بر اساس آمنیوسنتز و CVS، ۱۳۶۹ نفر (۹۴/۲٪) نرمال، ۴۱ نفر (۲/۸٪) دارای تریزومی ۲۱، ۲۵ نفر (۱/۷٪) دارای ترن-کلاینفلتر، ۱۱ نفر (۰/۸٪) دارای تریزومی ۱۸، ۲ نفر (۰/۱٪) دارای تریزومی ۱۳ و در نهایت ۶ نفر (۰/۴٪) دارای سایر موارد بودند. بین تست‌های پرخطر بارداری و وجود آنوپلوئیدی ارتباط معناداری وجود داشت ( $p < ۰/۰۵$ )؛ بدین‌معنا که تست‌های غربالگری توانسته‌اند به‌طور مطلوبی موارد آنوپلوئیدی را شناسایی نمایند. تنها این ارتباط بین تست پرخطر از نظر تریزومی ۱۳ و نتایج ژنتیک معنادار نبود ( $p = ۰/۴۳$ ).

**نتیجه‌گیری:** هرچند موارد نرمال در افراد پرریسک بالا می‌باشد، اما در صورتی که در غربالگری اختلالی مشاهده شود، باید آمنیوسنتز و CVS صورت گیرد؛ چراکه به‌خصوص در افزایش NT و هیپوپلازی استخوان بینی و در موارد با خطر بالای تریزومی ۲۱ و ۱۸، باید تست‌های دقیق‌تری صورت گیرد تا بتوان با تشخیص به‌موقع، از تولد کودکان دارای نقایص ژنتیکی جلوگیری کرد.

**کلمات کلیدی:** آنوپلوئیدی، حاملگی، غربالگری جنین

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر میترا افتخاری یزدی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران. تلفن: ۰۵۱-۴۴۲۳۳۸۰۸؛ پست الکترونیک: m\_eftkhari1144@yahoo.com

## مقدمه

ناهنجاری‌های مادرزادی و بیماری‌های ژنتیکی، زندگی ۳٪ از نوزادان را تهدید به معلولیت و مرگ می‌کند (۱). هرچند احتمال بروز تریزومی ۲۱ در بارداری‌های بالای ۳۵ سال بیشتر است، با این حال به دلیل وفور بارداری‌های زیر ۳۵ سال، شیوع (۰.۷٪) کودکان مبتلا به سندرم داون در مادران زیر ۳۵ سال بیشتر است، در نتیجه بسیاری از متخصصین، غربالگری تمام مادران باردار را ضروری دانسته‌اند (۲).

تنها راه جلوگیری از تولد نوزادان مبتلا به اختلالات کروموزومی، تشخیص پیش از تولد است. این اختلالات امروزه با انجام تست‌های غربالگری که جزء مراقبت‌های پره‌ناتال در سراسر دنیا می‌باشد، تشخیص داده می‌شوند. برنامه غربالگری پیش از تولد، آن دسته از زنانی را شناسایی می‌کند که از نظر به دنیا آوردن جنین مبتلا به تریزومی ۲۱ یا یکی دیگر از ناهنجاری‌های کروموزومی عمده در معرض خطر باشند (۳).

پروتکل‌هایی که در حال حاضر به کار می‌روند شامل: غربالگری مارکرهای سرمی، بررسی سونوگرافی و یا ترکیبی از این دو روش هستند. به این منظور غربالگری در سه ماهه اول بارداری شامل پروتئین A پلاسمایی مرتبط با حاملگی (PAPP-A)<sup>۱</sup>، زیرواحد بتای آزاد مربوط به گنادوتروپین کوریونی انسان (FBHCG)<sup>۲</sup> و ترانس لوسنسی گردن (NT)<sup>۳</sup> و غربالگری در سه ماهه دوم بارداری شامل آلفا فیتوپروتئین (AFP)<sup>۴</sup> و زیرواحد بتای آزاد مربوط به گنادوتروپین کوریونی انسان و استرادیول غیرکونژوگه (UE3)<sup>۵</sup> است (۴). علاوه بر تریزومی ۲۱، تریزومی‌های ۱۳ و ۱۸ نیز با غربالگری سه ماهه اول بارداری شناسایی می‌شوند (۵).

تست‌های غربالگری سه ماهه اول، مادران را از نظر خطر در سه گروه قرار می‌دهد. گروه اول کسانی هستند که پس از اندازه‌گیری مارکرهای بیوشیمیایی و سونوگرافی در گروه پرخطر قرار می‌گیرند و به این زنان پیشنهاد

می‌شود که یک آزمایش تشخیصی تهاجمی نظیر آمنیوسنتز یا نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی<sup>۶</sup> را انجام داده و از بافت‌های جنینی به روش کشت کاریوتیپ و یا یکی از روش‌های سریع تست 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 تست‌های سه ماهه دوم بارداری را انجام دهند (۴).

تست‌های غربالگری سه ماهه دوم، مادران را از نظر خطر در دو گروه قرار می‌دهد. گروه اول کسانی هستند که پس از اندازه‌گیری مارکرهای بیوشیمیایی در گروه پرخطر قرار می‌گیرند و به این زنان نیز پیشنهاد می‌شود که یک آزمایش تشخیصی تهاجمی نظیر آمنیوسنتز یا CVS را انجام دهند. گروه دوم، افراد با خطر کم هستند که به هیچ آزمون دیگری نیاز ندارند (۴).

جهت بررسی کاریوتایپ جنین، در سه ماهه اول CVS و در سه ماهه دوم، عمل آمنیوسنتز انجام می‌گیرد (۶). در مطالعه اردبیلی و همکاران (۲۰۱۰) با عنوان غربالگری سندرم داون و تریزومی کروموزوم ۱۸ که در سه ماهه دوم بارداری با استفاده از اندازه‌گیری مارکرهای بیوشیمیایی در سرم مادران باردار انجام گرفت، ۳۰۰ زن باردار در هفته‌های ۲۰-۱۵ مورد بررسی قرار گرفتند و مشخص گردید در ۱۹ بارداری با غربالگری مثبت برای سندرم داون، سه بارداری نتیجه مثبت آمنیوسنتز داشته‌اند (۷). مطالعات نشان داده‌اند چین پشت گردنی بالای صدک ۹۵ در سونوگرافی سه ماهه اول، قدرت بالایی در تشخیص ناهنجاری‌های کروموزومی دارند (۸). با توجه به اینکه تاکنون پژوهش‌های مشابهی جهت تشخیص میزان آنوپلوئیدی در گروه پرخطر از نظر سونوگرافی و آزمایشگاهی در سبزواری انجام نشده و با توجه به تفاوت بروز و شیوع آن در مناطق مختلف ایران، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان موارد آنوپلوئیدی در مادران با غربالگری پرخطر سه ماهه اول و دوم جنین در شهرستان سبزواری انجام شد.

<sup>1</sup> Pregnancy Associated Plasma Protein A

<sup>2</sup> Beta - human chorionic gonadotrophin

<sup>3</sup> Fetal Nuchal Translucenc

<sup>4</sup> Alpha-Fetoprotein

<sup>5</sup> Uconjugated Estriol

<sup>6</sup> CVS

## روش کار

این مطالعه مقطعی (توصیفی - تحلیلی) در طی سال‌های ۹۸-۱۳۹۵ بر روی ۱۴۵۴ نفر از زنان باردار مراجعه کننده جهت انجام تست‌های غربالگری سه ماه اول و یا دوم بارداری به کلینیک پریناتولوژی شهرستان سبزوار که دارای تست غربالگری پرخطر بودند، انجام شد. نمونه‌گیری به صورت در دسترس و به روش سرشماری انجام شد. پس از اخذ کد اخلاق از کمیته اخلاق در پزشکی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، جمع‌آوری نمونه‌ها آغاز شد؛ به این ترتیب که پژوهشگر پس از مراجعه به کلینیک ویژه علوم پزشکی سبزوار، به صورت گذشته‌نگر پرونده تمام زنان بارداری که طی سال‌های ۹۸-۱۳۹۵ تست غربالگری ترکیبی و سه‌گانه و چهارگانه آن‌ها پرخطر بود را مورد بررسی قرار داد و مواردی که تحت آمنیوسنتز قرار گرفته بودند، پس از اخذ رضایت تلفنی وارد مطالعه شدند و مادرانی که به هر علتی مانند ترس از عوارض آمنیوسنتز و یا عدم استطاعت مالی جهت پرداخت هزینه نمونه‌برداری از انجام آمنیوسنتز منصرف شده بودند، از مطالعه خارج شدند. تمامی اطلاعات شرکت‌کنندگان شامل سن، شاخص توده بدنی، تحصیلات، شغل، نسبت فامیلی با همسر، سوابق مامایی، سابقه خانوادگی بیماری ژنتیکی و همچنین نتیجه آمنیوسنتز در چک‌لیستی که از قبل تهیه شده بود، وارد شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: وجود غربالگری پرخطر برای سندرم داون در سه ماهه اول (حد نصاب ۱ روی ۲۵۰)، غربالگری پرخطر در سه ماهه اول برای تریزومی ۱۳ و ۱۸ (حد نصاب ۱ روی ۱۰۰)، عدم رؤیت NB در سونوگرافی سه ماهه اول، عدد NT بیشتر یا مساوی ۳ میلی‌متر در سونوگرافی سه ماه اول، تست غربالگری پرخطر در سه ماهه دوم برای سندرم داون (حد نصاب ۱ روی ۲۵۰)، غربالگری پرخطر در سه ماهه دوم برای تریزومی ۱۳ و ۱۸ (حد نصاب ۱ روی ۱۰۰)، وجود سافت ماکرهای پرخطر در سونوگرافی آنومالی اسکن، عدد NB کوچک‌تر از ۵ میلی‌متر در سونوگرافی سه ماهه دوم، غربالگری پرخطر در سه ماهه دوم از نظر

سطح سرمی سندرم اسمیت - لملی - اپیتز (SLOS)<sup>۱</sup> و سابقه جنین سندرم داون بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: عدم تمایل به آمنیوسنتز به هر دلیل، انصراف مادران از انجام آمنیوسنتز به علت ترس از عوارض آن و یا عدم تقبل هزینه‌های آمنیوسنتز و یا آزمایش ژنتیک، زنانی که تست پرخطر غربالگری بارداری نداشته و فقط به علت تمایل شخصی قصد آمنیوسنتز داشتند، عدم رشد نمونه و عدم رضایت مادران از شرکت در مطالعه بود.

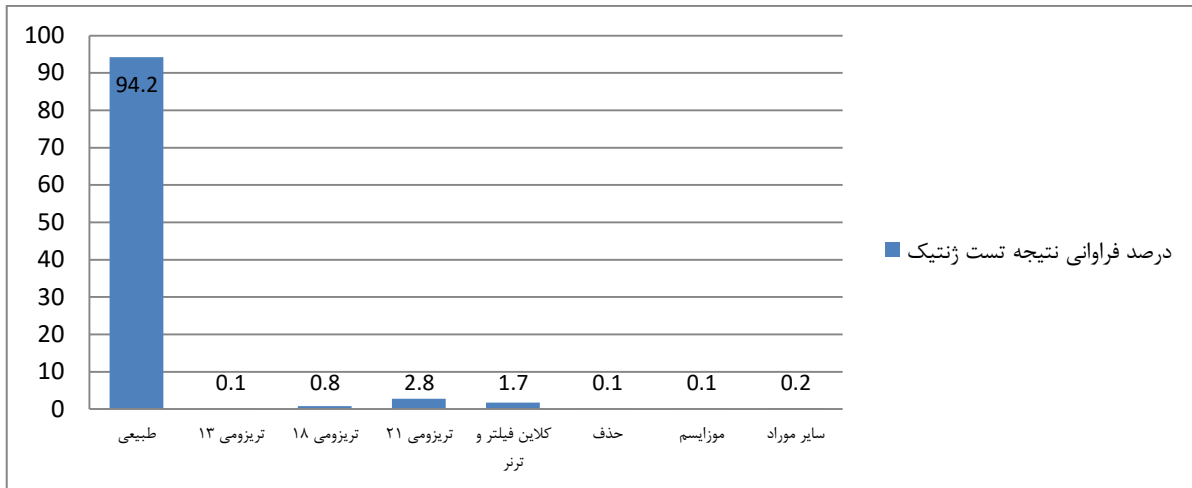
داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۶) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. در تجزیه و تحلیل داده‌های توصیفی از فراوانی و درصد و برای داده‌های کمی مانند سن و شاخص توده بدنی از میانگین و انحراف معیار استفاده شد. جهت تحلیل داده‌های با مقیاس اسمی از آزمون کای دو و در مواردی که بیش از ۲۰٪ فراوانی‌های مورد انتظار جداول کمتر از ۵ بود (کوکران)، از آزمون دقیق فیشر استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه ۱۴۵۴ نفر وارد مطالعه شدند که میانگین سنی این افراد  $32/87 \pm 6/66$  سال بود؛ به طوری که بالاترین سن ۴۸ و کمترین سن ۱۴ سال بود. ۱۲۷۰ نفر (۸۷/۳٪) از شرکت‌کنندگان شاغل و بقیه خانه‌دار بودند. اکثر شرکت‌کنندگان (۷۰/۸٪) تحصیلات دیپلم و زیردیپلم داشتند. ۱۱۴۸ نفر (۷۷/۲٪) از شرکت‌کنندگان با همسر خود نسبت فامیلی نداشتند. میانگین تعداد بارداری‌ها در شرکت‌کنندگان مطالعه  $2/7 \pm 1/32$ ، میانگین تعداد زایمان‌ها  $1/33 \pm 1/03$  و تعداد سقط  $0/41 \pm 0/71$  بود. ۶۸ نفر (۴/۷٪) از شرکت‌کنندگان وجود سابقه اختلال کروموزومی را در خانواده درجه یک خود ذکر کردند و ۲۹ نفر (۲٪) از مادران، سابقه بارداری با تشخیص سندرم داون داشتند.

بر اساس نتایج، شایع‌ترین آنپلوئیدی شناسایی شده قطعی در تست‌های پرخطر بررسی شده، تریزومی ۲۱ بود (نمودار ۱).

<sup>1</sup> Smit - Lemli - Opitz syndrome



نمودار ۱- درصد فراوانی نتایج ژنتیک حاصل از آمنیوسنتز و CVS در شرکت کنندگان مطالعه

مورد دارای تست پرخطر در غربالگری از نظر تریزومی ۱۸ بوده است، اما تعداد موارد تریزومی ۲۱ بالا بوده است. همانطور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، از کل ۱۴۵۴ نفری که به علت‌های مختلف در بارداری پرخطر شناسایی شده و مورد نمونه‌برداری از جفت یا مایع آمنیوتیک و بررسی ژنتیکی قرار گرفته بودند، ۱۳۶۹ نفر (۹۴/۲٪) از نظر ژنتیکی سالم بوده و ۸۵ نفر (۵/۸٪) دارای نوعی اختلال ژنتیکی یا آنوپلوئیدی بوده‌اند. ۵۸ نفر (۵/۲٪) از تست‌های پرخطر از نظر تریزومی ۲۱ دارای نوعی آنوپلوئید بوده‌اند ( $p < 0.001$ ). ۲۹ مورد (۱۷/۹٪) از حاملگی‌ها با افزایش NT با نوعی از آنوپلوئیدی شناسایی شده‌اند ( $p < 0.001$ ). ۲۴ مورد (۹/۵٪) از بارداری‌هایی که به علت هیپوپلازی استخوان بینی پرخطر شده‌اند، همراه با آنوپلوئیدی در بررسی ژنتیکی بوده‌اند ( $p < 0.001$ ). ۷ مورد (۳/۳٪) از بارداری‌ها که به علت وجود سافت‌مارکرها در سونوگرافی آنومالی اسکن پرخطر شناسایی شده بودند، دارای آنوپلوئیدی بودند ( $p = 0.048$ ). ۱۷ نفر (۱۸/۵٪) از افراد دارای تست پرخطر از نظر تریزومی ۱۸ بودند که کشت ژنتیک، وجود نوعی آنوپلوئیدی را تأیید کرده بود ( $p = 0.01$ ). بر اساس نتایج آزمون‌های آماری، بین تست‌های پرخطر بارداری و وجود آنوپلوئیدی ارتباط معناداری وجود داشت، اما ارتباط بین تست پرخطر از نظر تریزومی ۱۳ و نتایج ژنتیک معنادار نبود ( $p = 0.43$ ) (جدول ۱).

از مجموع ۱۶۲ مورد افزایش NT که در غربالگری‌های مادران مورد مطالعه گزارش شده بود، ۲۹ نفر (۱۷/۹٪) دچار آنوپلوئیدی شده بودند که شایع‌ترین آن‌ها، تریزومی ۲۱ (۱۱/۱٪) بود. ۲ مورد (۱/۲٪) تریزومی ۱۳، ۴ مورد (۲/۵٪) تریزومی ۱۸ و ۳ مورد (۱/۹٪) کلاین فیلتر و ترنر بودند.

بر اساس نتایج، ۱۴ مورد (۱۴/۴٪) از تریزومی‌های ۲۱، ۱ مورد (۰/۱٪) از تریزومی ۱۳، ۳ مورد (۳/۱٪) از تریزومی ۱۸ و ۳ مورد (۳/۱٪) از کلاین فیلتر و یا ترنر تأیید شده در بررسی ژنتیک، در سه ماهه اول هیپوپلازی استخوان بینی داشته‌اند. ۱ مورد (۰/۶٪) از تریزومی ۱۸، ۱ مورد (۰/۶٪) از تریزومی ۱۳ و ۱ مورد (۰/۶٪) از تریزومی ۲۱ در سه ماهه دوم، هیپوپلازی استخوان بینی در سونوگرافی آنومالی اسکن داشته‌اند.

از مجموع ۱۱۲۵ مورد افزایش ریسک تریزومی ۲۱ در غربالگری‌های سه ماهه اول و دوم، ۱۰۶۷ مورد (۹۴/۸٪) بدون اختلال کروموزومی در آزمایش آمنیوسنتز بوده و ۵۸ مورد (۵/۲٪) دارای اختلال کروموزومی و آنوپلوئیدی بودند. از کل موارد تریزومی ۱۳ شناسایی شده در بررسی ژنتیک، فقط ۱ مورد دارای تست پرخطر افزایش خطر تریزومی ۱۳ در غربالگری بوده است. ۸ مورد (از کل ۶۵ غربالگری مثبت از نظر تریزومی ۱۳) دارای تریزومی ۲۱ در بررسی ژنتیکی شناسایی شده بودند. از کل موارد تریزومی ۱۸ شناسایی شده در بررسی ژنتیک، فقط ۱

جدول ۱- ارتباط بین تست‌های پرخطر غربالگری بارداری با نتایج ژنتیک

سطح معنی‌داری	نتایج ژنتیک			موارد پرخطر در غربالگری	
	کل	دارای آنوپلوئیدی	سالم	فراوانی	درصد
<0/001	۱۶۲	۲۹	۱۳۳	فراوانی	افزایش NT
	۱۰۰	۱۷/۹	۸۲/۱	درصد	
<0/001	۲۵۲	۲۴	۲۲۸	فراوانی	هیپوپلازی استخوان بینی
	۱۰۰	۹/۵	۹۰/۵	درصد	
<0/001	۱۱۲۵	۵۸	۱۰۶۷	فراوانی	تریزومی ۲۱
	۱۰۰	۵/۲	۹۴/۸	درصد	
0/43	۶۵	۱۲	۵۳	فراوانی	تریزومی ۱۳
	۱۰۰	۱۸/۵	۸۱/۵	درصد	
0/01	۹۲	۱۷	۷۵	فراوانی	تریزومی ۱۸
	۱۰۰	۱۸/۵	۸۱/۵	درصد	
0/048	۲۱۵	۷	۲۰۸	فراوانی	وجود سافت مارک‌های سونوگرافی
	۱۰۰	۳/۳	۹۶/۷	درصد	
	۱۴۵۴	۸۵	۱۳۶۹	درصد	کل غربالگری‌ها
	۱۰۰	۵/۸	۹۴/۲	درصد	

همچنین بر اساس نتایج، سن بالای ۳۵ سال مادر با بروز آنوپلوئیدی در آزمایش آمنیوسنتز و یا CVS ارتباط معنی‌داری داشت و همانطور که در جدول ۲ نشان داده شده است، سن بالای مادر، ریسک فاکتور مهم در انواع آنوپلوئیدی‌ها بود ( $p < 0/001$ ) (جدول ۲).

جدول ۲- ارتباط عوامل خطر مرتبط با اختلال کروموزومی با بروز آنوپلوئیدی در جمعیت مورد مطالعه

سطح معنی‌داری	کل	سایر	کلاین فلتر و ترنر	تریزومی ۲۱	تریزومی ۱۸	تریزومی ۱۳	فاقد آنوپلوئیدی	متغیرها
0/001	۵۸۱	۲	۱۳	۳۰	۶	۱	۵۲۹	سن بالای ۳۵ سال
	۱۰۰	0/3	۲/۲	۵/۲	۱/0	0/۲	۹۱/0	مادر
0/23	۳۳۱	۳	۳	۷	۱	۰	۳۱۷	نسبت فامیلی
	۱۰۰	0/9	0/9	۲/۱	0/3	۰	۹۵/۸	درصد
0/078	۶۸	۱	۴	۲	۰	۰	۶۱	سابقه بیماری‌های ژنتیکی
	۱۰۰	۱/۵	۵/۹	۲/۹	۰	۰	۸۹/۷	درصد
0/144	۲۹	۱	۱	۰	۰	۰	۲۷	سابقه تولد نوزاد سندرم داون
	۱۰۰	۳/4	۳/4	۰	۰	۰	۹۳/۱	درصد

در بررسی نتیجه تست بر اساس آمنیوسنتز و CVS مشخص شد که ۹۴/۲٪ نرمال، ۲/۸٪ تریزومی ۲۱، ۱/۷٪ دارای ترنر-کلاینفلتر، 0/۸٪ دارای تریزومی ۱۸، 0/۱٪ دارای تریزومی ۱۳ و در نهایت 0/۴٪ دارای سایر موارد بودند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد وجود غربالگری‌های پرخطر از نظر افزایش NT و هایپوپلازی استخوان بینی، تریزومی ۲۱ و ۱۸ به صورت معنی‌داری با بروز آنوپلوئیدی ارتباط دارند. یافته‌های مطالعه حاضر نشان

## بحث

در مطالعه حاضر که با هدف بررسی میزان شیوع آنوپلوئیدی‌ها در حاملگی‌های با نتیجه پرخطر در روش‌های غربالگری جنین در کلینیک پریناتالوژی سبزواری از سال ۹۹-۱۳۹۵ انجام گرفت، ۱۴۵۴ نفر وارد مطالعه شدند و میانگین سن افراد مورد مطالعه ۳۲/۸۷±۶/۶ سال (۱۴-۴۹ سال) بود.

داد که هرچند موارد نرمال در افراد پرریسک بالا می- باشد، اما در صورتی که در غربالگری اختلالی مشاهده شود، باید آمنیوسنتز و CVS صورت گیرد؛ چراکه به خصوص در سه ماهه اول و به خصوص در موارد با خطر بالای تریزومی ۲۱، باید تست‌های دقیق‌تری صورت گیرد تا بتوان با تشخیص به‌موقع، از تولد کودکان دارای نقایص ژنتیکی جلوگیری کرد.

در مطالعه نقی‌زاده و همکاران (۲۰۱۵) که به بررسی و تطبیق موارد پرخطر تست غربالگری سه‌ماهه دوم بارداری با نتایج آمنیوسنتز جهت تشخیص آنوپلوئیدی‌ها در تبریز بر روی ۲۰۵ نفر پرداختند، میانگین سنی واحدهای پژوهش  $33/9 \pm 4$  سال بود که نزدیک به میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه حاضر بود. در مطالعه نقی‌زاده، ۱۱ مورد از جنین‌ها، مبتلا به آنوپلوئیدی بودند که ۱۰ مورد سندرم داون و یک مورد کلاین فلتز شناسایی گردید. بین افزایش خطر سندرم داون و نتایج آمنیوسنتز ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت، اما بین افزایش ریسک تریزومی ۱۸ و NTD با نتایج آمنیوسنتز ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت که با مطالعه حاضر هم‌خوانی داشت. نقی‌زاده و همکاران چنین نتیجه‌گیری کردند که با توجه به اینکه غربالگری در سه‌ماهه دوم بارداری قادر به تشخیص ۱۱ مورد آنوپلوئیدی بوده است، بنابراین می‌توان گفت کارایی و سودمندی این غربالگری تا حدی است که بتواند مشکلاتی نظیر اضطراب والدین، صرف هزینه‌های بالا جهت غربالگری و انجام مداخلات غیرضروری و تهاجمی مانند آمنیوسنتز را توجیه کند. از این رو با اطمینان بالا می‌توان این روش تشخیصی را به‌عنوان روش غربالگری روتین کشوری پیشنهاد کرد (۹). یافته‌های مطالعه مذکور کاملاً مشابه با یافته‌های مطالعه حاضر بود. اختلاف مطالعه حاضر با مطالعه نقی‌زاده، در تعداد جمعیت مورد مطالعه بود. از آنجایی که جمعیت مورد مطالعه حاضر بیش از جمعیت نقی‌زاده بود، بنابراین تعداد بیشتر آنوپلوئیدی‌های شناسایی شده در مطالعه حاضر نسبت به مطالعه نقی‌زاده قابل توجیه است.

از طرفی در مطالعه ده‌پناه (۲۰۱۵) که با هدف مقایسه ارزش تشخیصی آنومالی اسکن و تست غربالگری سه‌گانه

در مقایسه با آمنیوسنتز در تشخیص آنوپلوئیدی در سه‌ماهه دوم بارداری انجام شد، حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی سونوگرافی آنومالی اسکن در مقایسه با آمنیوسنتز به‌ترتیب  $86/62\%$ ،  $77\%$ ،  $95/28\%$  و  $3/93\%$  بود. همچنین حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی روش Triple Test در مقایسه با آمنیوسنتز به‌ترتیب  $97/15\%$ ،  $5/8\%$ ،  $6/13\%$  و  $24/95\%$  به‌دست آمد (۱۰). هرچند نوع طراحی مطالعه مذکور مشابه با مطالعه حاضر نبود، اما یافته‌های به‌دست آمده در خصوص بالا بودن دقت تشخیصی غربالگری در سه ماهه اول و دوم در تشخیص اختلالات ژنتیک نوزادان کاملاً مشابه با مطالعه حاضر بود. هرچند در مطالعه حاضر تمام موارد پرخطر مورد بررسی قرار گرفتند و عملاً افراد منفی کاذب وارد مطالعه نمی‌شدند و تنها امکان محاسبه ریسک خطر پایین و یا بالا وجود داشت و امکان اندازه‌گیری دقت تشخیصی وجود نداشت، اما به‌نظر می‌رسد هر دو مطالعه تأیید کننده اهمیت انجام تست‌های غربالگری در جهت شناسایی ناهنجاری‌های جنینی می‌باشد.

همچنین در مطالعه گذشته‌نگر یونسی و همکاران (۲۰۱۲) که در مدت ۳ سال (از مرداد ۱۳۸۵ تا تیر ۱۳۸۸) بر روی ۲۹۱۰۰ زن باردار ایرانی که در سه ماهه دوم بارداری برای انجام تست‌های غربالگری سندرم داون مراجعه کرده بودند، انجام گرفت، در کل تست‌های انجام شده، ۷ مورد سندرم کلاین‌فلتر یافت شد. الگوی تغییرات مارکرها شبیه سندرم داون (افزایش HCG و DIA به همراه کاهش AFP و uE3) به‌دست آمد، با این تفاوت که کاهش AFP و uE3 کمتر از سندرم داون بود. با توجه به شیوع ۱ به ۱۰۰۰، میزان انتظار بروز سندرم کلاین‌فلتر در متولدین پسر جمعیت مورد این مطالعه ۱۴۷ نفر بود که ۷ مورد با انجام تست‌های غربالگری تشخیص داده شد، بنابراین ضریب تشخیص  $6/47\%$  بررسی گردید (۱۱).

این یافته با نتایج مطالعه اسمیت و همکاران (۲۰۰۷) در هانوفر آلمان که در ۱۴۶۳ بیمار مورد مطالعه، یک مورد سندرم کلاین‌فلتر با تست‌های غربالگری تشخیص داده شد و ضریب تشخیص آن‌ها (با توجه به شیوع ۱ به ۶۰۰

آمیوسنتز با مطالعه حاضر همخوانی نداشت، چراکه در مطالعه شهشهان نزدیک به ۵۰٪ موارد پرخطر سندرم داون با آمیوسنتز تأیید شد، ولی در مطالعه حاضر کمتر از این میزان بود.

در مطالعات آینده بررسی نوزاد بعد از زایمان از نظر وجود یا عدم وجود سندرم داون و استفاده از تست یکپارچه جهت سنجش اعتبار غربالگری‌ها در تشخیص موارد مثبت واقعی از نظر سندرم‌ها می‌تواند کمک کننده باشد.

امروزه غربالگری سندرم داون در طی سه ماهه اول و دوم بارداری انجام می‌گیرد و برای موارد پرخطر سندرم داون تشخیص تهاجمی آمیوسنتز انجام می‌گیرد. با توجه به اینکه غربالگری در سه ماهه دوم بارداری قادر به تشخیص خوب آنوپلوئیدی‌ها است و کارایی و سودمندی این غربالگری تا حدی است که بتواند مشکلاتی نظیر اضطراب والدین، صرف هزینه‌های بالا جهت غربالگری و انجام مداخلات غیرضروری و تهاجمی مانند آمیوسنتز را توجیه کند، بنابراین با اطمینان بالا می‌توان این روش تشخیصی را به‌عنوان روش غربالگری روتین کشوری پیشنهاد کرد.

### نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که هرچند موارد نرمال در افراد پرریسک بالا می‌باشد، اما در صورتی که در غربالگری اختلالی مشاهده شود، باید آمیوسنتز و CVS صورت گیرد. در افزایش NT و هیپوپلازی استخوان بینی و خطر بالای تریزومی ۲۱ و ۱۸، باید تست‌های دقیق‌تری صورت گیرد تا بتوان با تشخیص به‌موقع، از تولد کودکان دارای نقایص ژنتیکی جلوگیری کرد.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار انجام شده است. بدین‌وسیله از ان معاونت محترم به‌دلیل حمایت مالی و همچنین از تمام مادران شهر سبزوار که در این مطالعه شرکت کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

سندرم کلاین فلتز در آلمان) ۴۱/۱٪ بود، تفاوت معنی‌داری نداشت. در گزارش سونوگرافی هیچ یک از ۷ مورد فوق، یافته غیرطبیعی وجود نداشت (۱۱) که این یافته نیز با گزارش دویگن و همکاران (۲۰۰۸) در پاریس همخوانی داشت و در نهایت مشخص شد که غربالگری سه ماهه اول و سوم بارداری می‌تواند پزشکان و مادران باردار را بهتر در تصمیم بر انجام تست‌های تهاجمی کمک کند. یافته‌های مطالعات مذکور همسو با یافته‌های مطالعه حاضر بود و نشان‌دهنده بالا بودن قدرت تشخیصی تست‌های غربالگری به‌خصوص در تشخیص تریزومی می‌باشد. هرچند موارد مثبت کاذب بالایی در مطالعه حاضر به‌دست آمد (۱۳).

در مطالعه شهشهان (۲۰۱۳) نیز 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 که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت و در هر دو مطالعه، شایع‌ترین دلیل آمیوسنتز، پرخطر بودن برای سندرم داون بود (۱۴).

در مطالعه اردبیلی و همکاران (۲۰۱۰) نیز از ۱۹ بارداری با نتیجه غربالگری مثبت برای سندرم داون، ابتلاء جنین به سندرم داون به وسیله آمیوسنتز در ۳ بارداری (۱۶٪) مورد تأیید قرار گرفت و از ۹ بارداری با غربالگری مثبت برای سندرم ادوارد (تریزومی ۱۸)، هیچ‌کدام به وسیله آمیوسنتز تأیید نشدند و همه جنین‌ها کاریوتیپ نرمال داشتند (۷) که نتایج آن با مطالعه حاضر همخوانی داشت. در مطالعه حاضر نیز مانند مطالعه اردبیلی، بیشترین غربالگری مثبت تریزومی ۲۱ بود که بیش از سایر موارد پرخطر منجر به بروز آنوپلوئیدی می‌شد.

در مطالعه شهشهان (۲۰۱۳) نیز از مجموع ۲۷ نفری که برای سندرم داون پرخطر تشخیص داده شده بودند، با به‌کارگیری آمیوسنتز، 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 غیرطبیعی بودند (۱۴). نتایج مطالعه شهشهان در خصوص تأیید تمامی موارد پرخطر تریزومی ۱۸ توسط آمیوسنتز با مطالعه حاضر همخوانی داشت، ولی در خصوص تأیید موارد پرخطر سندرم داون توسط

1. Royal College Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Green-top Guideline No. 8; 2010.
2. Penrose LS. The effects of change in maternal age distribution upon the incidence of mongolism. *Journal of mental deficiency research* 1967; 11(1):54-7.
3. Schut W, Weiner P. When to screen in obstetrics and gynecology 1 and 2. Qom: Fanose Andishe pub; 2011.
4. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse D, Spong CY, et al. *Williams Obstetrics*. 23<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill Education; 2011.
5. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *American journal of obstetrics and gynecology* 2004; 191(1):45-67.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstetrics and gynecology* 2007; 110(6):1459-67.
7. Ardebili SM, Mohseni J, Amirfirouzi A. Second trimester screening for Down and Edward syndromes using biochemical markers of mothers. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences* 2010; 32(2):67-72.
8. Su L, Wu X, Lin N, Xie X, Cai M, Wang M, et al. Different Cutoff Values for Increased Nuchal Translucency in First-Trimester Screening to Predict Fetal Chromosomal Abnormalities. *International Journal of General Medicine* 2021; 14:8437.
9. Naghizadeh S, Azari S, Fathnejad Kazemi A, Ebrahimpour Mirzarezaei M, Alizadeh S. Assessing and comparing result of amniocentesis and tripel marker tests to detection of Aneuploidies. *Nursing and Midwifery Journal* 2015; 13(7):596-604.
10. Dehpanah M. Compare the anomaly scan and triple screening test at comparison amino-synthesis in diagnosis of fetal Aneuploidy in second trimester of pregnancy (Doctoral dissertation. Birjand University of Medical Sciences; 2015; 38.
11. Younesi S, Taheri Amin MM, Saadati P, Jamali S. A Report of 7 Cases with Klinefelter's Syndrome Detected by Prenatal Screening Tests on Pregnant Women in a 4-Year Period (2006-2009), Tehran, Iran. *Iranian Journal of Forensic Medicine* 2012; 18(2):139-46.
12. Schmidt P, Staboulidou I, Soergel P, Wüstemann M, Hillemanns P, Scharf A. Comparison of Nicolaides' risk evaluation for down's syndrome with a novel software: an analysis of 1,463 cases. *Archives of gynecology and obstetrics* 2007; 275(6):469-74.
13. De Vigan C, Khoshnood B, Cadio E, Vodovar V, Goffinet F. Diagnostic prénatal et prévalence de la trisomie 21 en population parisienne, 2001–2005. *Gynécologie obstétrique & fertilité* 2008; 36(2):146-50.
14. Shahshahan Z. 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):400-7.

